



**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**EFFECTO DE LA PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA  
AÉREA SOBRE LA RECURRENCIA DE EPISODIOS  
CORONARIOS AGUDOS EN PACIENTES CON SÍNDROME  
DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO E INFARTO DE  
MIOCARDIO**

**TESIS DOCTORAL**

**CARLOS JAVIER CARPIO SEGURA**

**2013**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**EFFECTO DE LA PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA  
AÉREA SOBRE LA RECURRENCIA DE EPISODIOS  
CORONARIOS AGUDOS EN PACIENTES CON SÍNDROME  
DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO E INFARTO DE  
MIOCARDIO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN REALIZADO PARA LA OBTENCIÓN**

**DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA POR**

**CARLOS JAVIER CARPIO SEGURA**

**DIRIGIDA POR LOS PROFESORES**

**FRANCISCO GARCÍA RÍO**

**Y**

**RODOLFO ÁLVAREZ-SALA WALTHER**

**2013**



**FRANCISCO GARCÍA RÍO, PROFESOR TITULAR DE NEUMOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID, Y RODOLFO ÁLVAREZ-SALA WALTHER, CATEDRÁTICO DE NEUMOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

INFORMAN:

Que D. Carlos Javier Carpio Segura ha realizado bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral “*Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea sobre la recurrencia de episodios coronarios agudos en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño e infarto de miocardio*” durante los últimos cinco años.

Estimamos que su trabajo es novedoso y original, además de reunir los requisitos necesarios de interés científico y rigor metodológico para ser aceptado para su presentación.

Madrid, 08 de junio del 2013

Francisco García Río

Rodolfo Álvarez-Sala Walther



***A mis padres, Eliseo y Marcia,***

***a mis hermanos, Cecilia y Diego***

***a mi esposa, Cristina***



## **AGRADECIMIENTOS**

Al Profesor Dr. D. Rodolfo Álvarez-Sala Walther, por sus consejos, su cálido trato y su prestigiosa dirección.

Al Profesor Dr. D. Francisco García Río, por sus enseñanzas y su dirección. Sus conocimientos, su dedicación ejemplar y su análisis crítico, han sido importantes a la hora de realizar esta tesis doctoral.

Al Dr. D. Alberto Alonso Fernández, Dr. D. Blas Rojo-Moreno Arrones, Dra. Dña. María Teresa Ramírez Prieto, Dra. Dña. Olga Mediano San Andrés y Dra. Dña. Vanesa Lores Gutiérrez, del Servicio de Neumología, por su apoyo en los estudios respiratorios de los pacientes.

Al Dr. D. Eduardo Armada-Romero y al Dr. D. Isidro González Maqueda, del Servicio de Cardiología, por su participación en la inclusión de los pacientes.

A la Dra. Dña. Isabel Fernández Navarro y al grupo de personas que laboran en la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño, por su apoyo inestimable.

A todos los miembros del Servicio de Neumología del Hospital La Paz, por su generosidad y ayuda, así como por las enseñanzas transmitidas en todos estos años.

A todas las personas que participaron como pacientes o como sujetos control, sin cuya colaboración no se habría podido realizar este trabajo.

Por último, a mis padres, a mis hermanos y a Cristina, por el optimismo que irradian, por ser importantes pilares en mi vida y por sus enseñanzas.





## ÍNDICE



## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
A. Repercusión cardiovascular del síndrome de apneas-hipopneas del sueño	3
B. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño y cardiopatía isquémica	51
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>75</b>
<b>III. PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>79</b>
A. Sujetos del estudio	81
B. Diseño	84
C. Procedimientos	86
D. Variables	94
E. Análisis estadístico	96
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>99</b>
A. Características generales de los sujetos estudiados	101
B. Comparación de características de sueño entre los dos grupos	107
C. Factores de riesgo para infarto agudo de miocardio	110

D. Distribución de subgrupos de pacientes con infarto agudo de miocardio _____	116
E. Recurrencia del infarto agudo de miocardio _____	121
F. Nuevos procedimientos de revascularización _____	128
<b>V. DISCUSIÓN _____</b>	<b>129</b>
A. Discusión del método _____	131
B. Discusión de los resultados _____	147
<b>VI. CONCLUSIONES _____</b>	<b>165</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA _____</b>	<b>169</b>
<b>VIII. CLAVE DE LAS ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS _____</b>	<b>229</b>
<b>IX. APÉNDICE _____</b>	<b>235</b>

I

## INTRODUCCIÓN



## **A. REPERCUSIÓN CARVIOVASCULAR DEL SÍNDROME DE APNEAS- HIPOPNEAS DEL SUEÑO**

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es un problema sanitario de primera magnitud que ocurre debido al colapso repetido de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño (1). La consecuente disminución del flujo aéreo originará alteraciones en el intercambio de gases y despertares recurrentes durante el sueño (2).

Se han realizado varios estudios poblacionales con el objetivo de examinar la prevalencia de esta enfermedad en diferentes países, como Estados Unidos (3), Australia (4), España (5), Corea (6), China (7, 8) e India (9), encontrando una prevalencia en la población adulta del 3-7% para hombres y del 2-5% para mujeres. La limitación de los estudios poblacionales es que presentan diferentes métodos de muestreo, técnicas para el registro del sueño y de la respiración y definiciones de las alteraciones respiratorias, lo que podría explicar las diferencias en las prevalencias encontradas (10). Sin embargo, cuando se comparan los resultados de los trabajos en los que el diagnóstico de SAHS se hizo con un registro polisomnográfico y que emplearon un muestreo estratificado poblacional, las prevalencias estimadas son más homogéneas (3, 5, 11, 12). Se ha observado que esta enfermedad es más frecuente en los pacientes con sobrepeso y en ancianos. También pueden contribuir a su desarrollo el sexo masculino, la raza, las características morfológicas craneofaciales, los antecedentes familiares, el consumo de alcohol o de tabaco y la presencia de hipotiroidismo, embarazo o síndrome de ovario poliquístico.



## **Factores de riesgo**

### **Edad**

Diversos trabajos indican que casi el 60% de los adultos mayores de 65 años tienen alguna molestia crónica relacionada con el sueño, como insomnio, despertares nocturnos o alteraciones en el tiempo total de sueño (13, 14). Asimismo, *Ancoli-Israel et al.* (15) observaron que el 70% de los hombres y el 56% de las mujeres, con edades comprendidas entre los 65-99 años, tenían apneas obstructivas del sueño definidas por la presencia de un índice de apneas-hipopneas (IAH) mayor o igual a 10 eventos por hora. Dos estudios de Pensilvania también señalaron que la prevalencia de SAHS se incrementaba con la edad, tanto en hombres como en mujeres, observando en el grupo de hombres de 65-100 años un riesgo seis veces mayor de diagnóstico de SAHS respecto al grupo de 20-44 años (3, 12). Por otro lado, el análisis de los datos del *Sleep Heart Health Study* encontró que la prevalencia de esta enfermedad se incrementaba con la edad hasta los 60 años para luego mantenerse estable (16).

### **Peso corporal**

Se ha descrito que más del 60% de pacientes remitidos a una consulta especializada de trastornos del sueño tienen exceso de peso corporal (17). De hecho, existe suficiente información que indica que el sobrepeso es el principal factor de riesgo para desarrollar un SAHS. Al analizar los datos del *Wisconsin Sleep Cohort Study*, *Young et al.* (11) observaron que la prevalencia de SAHS se cuadruplicaba por cada aumento de una desviación estándar en el índice de masa corporal (IMC). Igualmente, como ya se ha señalado, los análisis poblacionales de los estudios longitudinales *Sleep Heart Health Study* y *Wisconsin Sleep Cohort Study* así como *Cleveland Family Study*,

hallan que el incremento del peso corporal puede aumentar el número de apneas obstructivas y, por tanto, agravar la enfermedad (18-20).

Por otro lado, no sólo el incremento del peso se relaciona con una mayor gravedad del SAHS, sino que la pérdida del mismo se asocia en algunos pacientes con una mejoría de la enfermedad (21). Se ha descrito que una reducción del peso de un 10% se asocia con un 26% de descenso en el IAH, y que un incremento del 10% en el peso se relaciona con un aumento del 32% en el IAH (19). En un trabajo con intervención aleatorizada sobre el peso corporal en pacientes obesos, se comprobó que un 9% de disminución del peso se relacionaba con una caída del 47% en la frecuencia de las apneas (22). La asociación existente entre el exceso de peso corporal y la presencia de apneas obstructivas parece explicarse por la distribución de la grasa corporal, como se comprobó en un análisis del *Sleep Heart Health Study* que demostró que la detección de apneas obstructivas moderadas-graves se asociaba independientemente con el IMC, el diámetro del cuello y el diámetro de la cintura (16). También se ha observado que los pacientes con sobrepeso tienen alteraciones de los mecanismos compensatorios neuronales que mantienen la integridad de la vía aérea, inestabilidad en el sistema regulador respiratorio, así como una reducción de su capacidad residual funcional (23).

### Sexo

La prevalencia de SAHS es mayor en el sexo masculino que en el femenino, con una proporción hombre:mujer de 2-3:1 (11, 24, 25). Se ha descrito que las mujeres tienen menor tendencia a referir los síntomas clásicos de SAHS (ronquidos y pausas de apnea durante el sueño) (26) mientras que, por el contrario, muestran frecuentemente sintomatología general como fatiga o falta de energía (27, 28). Asimismo, se ha

observado que cuando la pareja del paciente diagnosticado de SAHS es mujer, tiene una menor percepción de los síntomas típicos de la enfermedad que cuando se da el caso contrario (29). Con respecto al registro polisomnográfico, también se han identificado ciertas diferencias entre ambos sexos. Las mujeres suelen tener un menor IAH durante el sueño sin movimiento rápido de ojos (*rapid eye movement*, REM) y una menor duración de los eventos respiratorios, que además se asocian a una menor desaturación de oxihemoglobina (30). La mayor predisposición de los hombres a padecer un SAHS se ha atribuido a las características anatómico-funcionales de la vía aérea y a la respuesta ventilatoria en los despertares durante el sueño (31, 32). Asimismo, las diferencias hormonales también podrían desempeñar cierto papel en la patogénesis del SAHS, ya que esta enfermedad tiene una mayor prevalencia en las mujeres post-menopáusicas que en las pre-menopáusicas (12). Además, la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres post-menopáusicas parece disminuir su prevalencia (12, 33).

#### Raza/etnia

La prevalencia del SAHS en Asia es similar a la de Norteamérica o Europa (10). Sin embargo, es conocido que la población de origen asiático tiene un menor porcentaje de obesidad que la caucásica y que, para una determinada edad, sexo e IMC, los asiáticos muestran un SAHS más grave que los caucásicos (34, 35). Se ha sugerido que las diferentes características craneofaciales podrían ser responsables del mayor riesgo de SAHS en la población asiática, a pesar de tener un menor grado de obesidad (36).

Con respecto a la población afroamericana, la prevalencia del SAHS resulta comparable a la de otros grupos raciales (16, 37). Sin embargo, las cifras de prevalencia son superiores en los afroamericanos mayores de 65 años y en los menores de 25 años (37, 38). En cuanto a la población hispana, un análisis *a posteriori* de los datos del *Sleep*

*Heart Health Study* halló que el ronquido es más frecuente en los hispanos que en los caucásicos (39). No obstante, la creciente mezcla racial determinada por los movimientos poblacionales determina que la estratificación de grupos de sujetos por raza pueda estar sujeta a diversos errores, que previsiblemente podrán ser resueltos en el futuro con el uso de la genómica.

#### Anatomía craneofacial

Las alteraciones en el tejido óseo y blando como la retrognatia, la hipertrofia amigdalara, una lengua voluminosa, la posición inferior del hueso hioides, el paladar hendido, la retroposición de la mandíbula y del maxilar o la disminución del espacio posterior de la oro e hipofaringe pueden dar lugar a una vía aérea superior más estrecha, lo que facilita el desarrollo de apneas-hipopneas durante el sueño (40). Como ya se mencionó, la anatomía craneofacial podría explicar algunas de las variaciones en el riesgo de desarrollar SAHS entre las diferentes razas. Así las diferentes variables cefalométricas se han correlacionado positivamente con la gravedad de la enfermedad en la raza caucásica y afroamericana (37, 41). Asimismo, en la población asiática, se ha demostrado que su vía aérea superior es más abultada y demuestran una relativa retrognatia con respecto a la población caucásica, incluso después de ajustarla por el IMC y la circunferencia cervical (36).

#### Predisposición genética y familiar

Diversos autores (42, 43) han apreciado la existencia de un cierto componente de agregación familiar en la etiopatogenia del SAHS. Los familiares de primer grado de pacientes con SAHS tienen un mayor riesgo de padecer esta enfermedad en relación con los familiares de primer grado de sujetos sin SAHS (44). Análisis secundarios del

*Cleveland Family Study* demostraron que un 35% de la variación de la gravedad del SAHS (por ejemplo, en el IAH) podría atribuirse a factores genéticos (45). A pesar de que se han identificado *loci* involucrados en el desarrollo del SAHS (46, 47), la coexistencia de factores de confusión, como la obesidad, no han permitido extraer conclusiones definitivas (48). Entre las alteraciones craneofaciales que tendrían cierto componente de agregación familiar se encuentra la retroposición del maxilar o de la mandíbula, el paladar blando alargado y el incremento de volumen de las paredes parafaríngeas laterales, de la lengua o de las estructuras tisulares blandas (49-51).

#### Consumo de alcohol y de tabaco

El tabaquismo se ha asociado a una mayor prevalencia de ronquido nocturno y de SAHS (52-55). Esto parece ser debido a la inflamación y al daño originado por el humo de tabaco en las propiedades mecánicas y neurales de la vía aérea superior, que incrementarían su tendencia al colapso.

La ingesta de alcohol también puede ocasionar apneas en sujetos sanos (56, 57). Además, el alcohol puede alargar la duración de la apnea y empeorar la gravedad de la hipoxemia asociada (57). El mecanismo por el que el alcohol induce o empeora el colapso faríngeo parece consistir en una hipotonía de los músculos orofaríngeos secundaria a la reducción del estímulo motor respiratorio hacia la vía aérea superior (58). En cuanto a la influencia del alcohol en el desarrollo del SAHS, no se ha alcanzado un acuerdo general, existiendo estudios que muestran una asociación positiva (59) y otros que no la hallan (7, 9).

### Otros factores

Se han reconocido otros trastornos que podrían actuar como factor de riesgo para el SAHS, como el síndrome de ovario poliquístico, el hipotiroidismo y el embarazo. El síndrome de ovario poliquístico (SOP) tiene una prevalencia del 5-12% en las mujeres en edad reproductiva (60). El SAHS se encuentra en el 60-70% de las mujeres con SOP (61). Esto podría ser secundario a una mayor concentración de andrógenos y al incremento del tejido adiposo visceral, que alterarían las propiedades mecánicas pasivas de la vía aérea superior y el control neuronal de la respiración durante el sueño (61).

También se ha descrito que el SAHS tiene mayor prevalencia en los pacientes con hipotiroidismo (62), debido al depósito de mucoproteínas en la vía aérea superior y a la disminución en la actividad ventilatoria (63). Las mucoproteínas en la vía aérea superior originarían un crecimiento de la lengua y del tejido mucoso laringo-faríngeo que podría incrementar la colapsabilidad de la vía aérea durante el sueño (64).

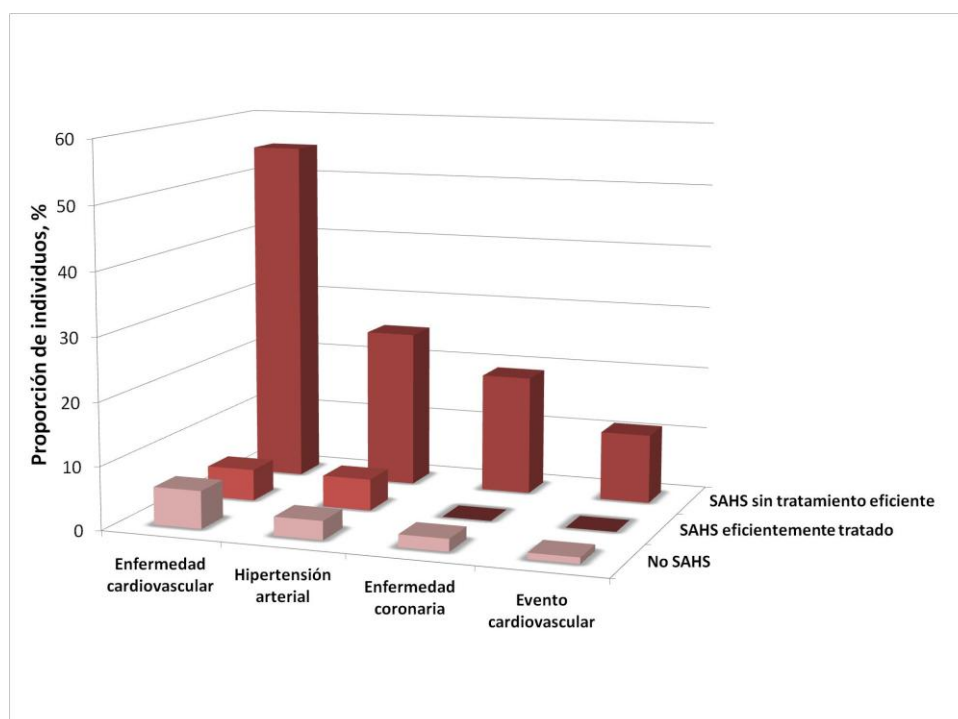
La gestación se asocia a una mayor prevalencia de ronquido, sobre todo en el tercer trimestre (65). La ganancia de peso durante el embarazo y la disminución del tamaño de la luz faríngea parecen contribuir al desarrollo de trastornos de la respiración durante el sueño (66, 67).

## **1. Mortalidad**

Un estudio epidemiológico diseñado en 1980 por *Lugaresi et al.* (68) en San Marino señaló la existencia de una asociación entre la hipertensión arterial sistémica y el ronquido en la población general. Una década más tarde, el grupo de Stanford observó una elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular) en enfermos con SAHS y, además, halló un efecto dosis-dependiente entre la gravedad del SAHS y los trastornos cardiovasculares (69). Se han sugerido que existen ciertos mecanismos que actuarían como intermediarios y que incrementarían el riesgo cardiovascular en los pacientes con SAHS, como son el incremento de la carga quimiorrefleja, que aumenta el tono vascular tanto en vigilia como en sueño (70, 71), las variaciones en la frecuencia cardíaca y en la tensión arterial (72), la disfunción endotelial (73-75), la intolerancia a los hidratos de carbono (76), la inflamación sistémica (77, 78) y el desarrollo de un estado procoagulante (79).

Algunos estudios no controlados han encontrado que el SAHS moderado o grave no adecuadamente tratado, se asocia a un incremento en los eventos cardiovasculares no fatales (69, 80). Por lo menos cuatro trabajos longitudinales han señalado la existencia de una morbilidad cardiovascular elevada en los pacientes con SAHS (81-84), pero la existencia de otros factores de riesgo cardiovasculares, como la obesidad, supone una dificultad para evaluar independientemente el papel del SAHS en la patogenia de estas complicaciones (85). Tras evaluar el ronquido y otros factores de riesgo cardiovascular en 400 pacientes durante cinco años, *Zaninelli et al.* (83) comprobaron que el número de eventos cardiovasculares fatales y no fatales se incrementaba de manera significativa en los pacientes que, además de otros factores de riesgo, tenían ronquidos. Por otro

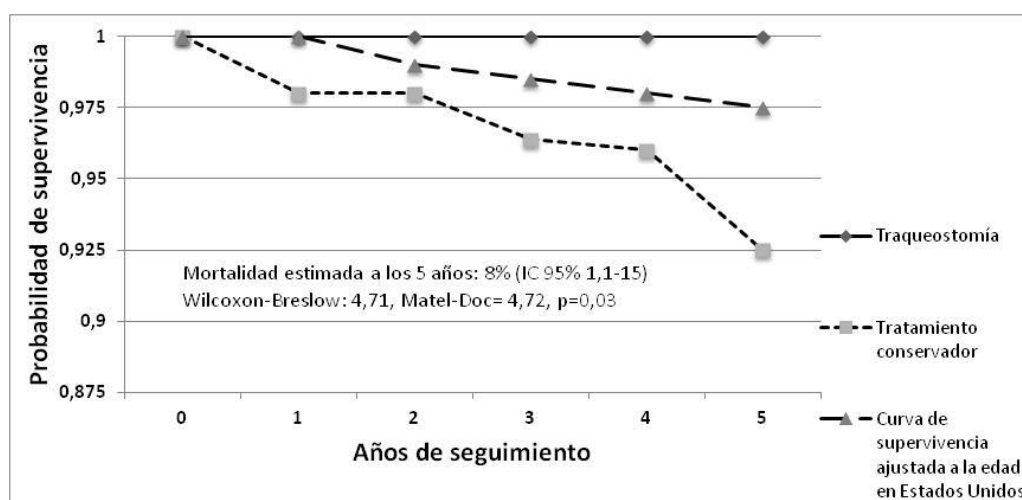
lado, *Peker et al.* (81) demostraron en una cohorte de 182 varones de edad media, que la detección de SAHS casi quintuplicaba el riesgo de desarrollar alguna enfermedad cardiovascular (*odds ratio* 4,9). Además, los pacientes que no aceptaron o no cumplieron adecuadamente el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) experimentaron una mayor incidencia de trastornos cardiovasculares en los siete años de seguimiento con respecto a los enfermos tratados adecuadamente. Las enfermedades cardiovasculares observadas incluían hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca e ictus (figura 1) (81). Sin embargo, la asociación entre SAHS y enfermedad cardiovascular no siempre implica una relación causa-efecto ya que muchas veces los pacientes con SAHS son obesos y padecen síndrome metabólico, lo que hace mucho más difícil evaluar el efecto independiente que tiene el SAHS en el riesgo cardiovascular (85, 86).



**Figura 1.** Incidencia de eventos cardiovasculares durante un periodo de siete años en varones de edad media con SAHS, de acuerdo al grado de cumplimiento del tratamiento con CPAP. Modificada de Peker et al. (81)



En cuanto a la mortalidad asociada al SAHS, los primeros trabajos que investigaron esta relación fueron los de *Partinen et al.* (87) y de *He et al.* (88). En el primero de ellos, se incluyeron a 198 pacientes diagnosticados de síndrome de apneas obstructivas del sueño, sometidos a un periodo de seguimiento de cinco años. Un grupo (índice de apneas [IA] medio: 70 h<sup>-1</sup>) fue sometido a tratamiento quirúrgico resolutivo, mediante traqueostomía, mientras que en los restantes sujetos (IA medio: 43 h<sup>-1</sup>) se aconsejó dieta, aunque sin lograr una pérdida efectiva de peso. Durante el periodo de seguimiento, fallecieron 14 pacientes, todos ellos en el grupo con tratamiento conservador. Además, ocho de los 14 fallecimientos fueron debidos a causas vasculares (infarto de miocárdico e ictus) (figura 2). Según estos datos, el síndrome de apneas obstructivas tratado de manera conservadora tendría un riesgo de mortalidad ajustada para la edad de 4,7 para muertes por causas vasculares (87).



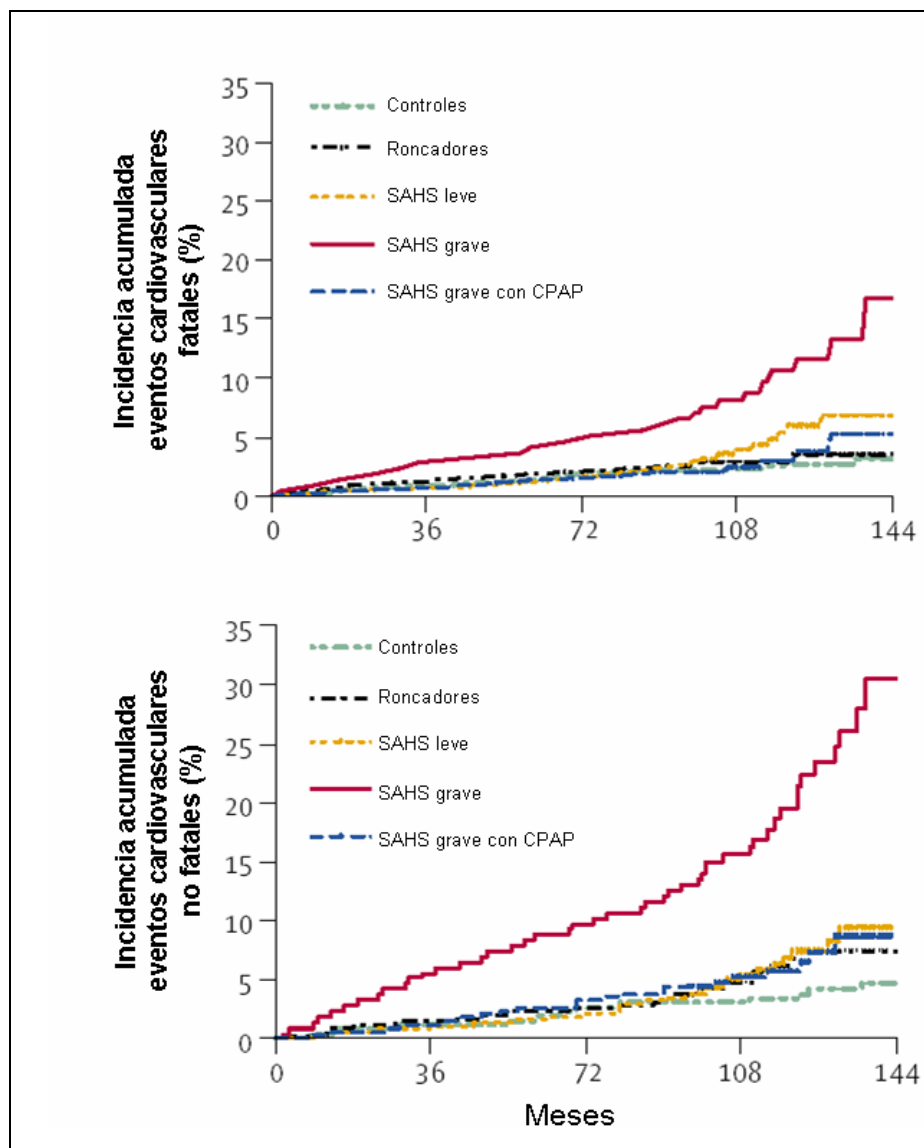
**Figura 2.** Curvas de supervivencia de pacientes con síndrome de apneas obstructivas tratados de manera conservadora (recomendación de pérdida de peso) o con traqueostomía. Modificada de *Partinen et al.* (87)

*He et al.* (88) incluyeron a 385 varones diagnosticados de SAHS de predominio obstructivo (edad media 52 años; IMC medio 34 kg/m<sup>2</sup>, IA medio 35 h<sup>-1</sup>) a los que evaluaron durante aproximadamente diez años. Entre los pacientes que rechazaron

cualquier tipo de tratamiento, aquellos que tenían un IA mayor de 20 sufrieron una mayor mortalidad que los que tenían un IA menor o igual a 20. Además, esta diferencia fue más marcada en los pacientes menores de 50 años. Por el contrario, en el grupo de enfermos tratados con CPAP o con traquesotomía, no se produjeron fallecimientos.

Más recientemente, y sobre una muy amplia cohorte de sujetos diagnosticados y tratados según los parámetros actuales, *Marín et al.* (84) demostraron que la mortalidad y la morbilidad cardiovascular a largo plazo se incrementaban sólo en los pacientes con SAHS grave (figura 3). Sin embargo, los roncadores, los pacientes con SAHS leve y los pacientes con SAHS grave en tratamiento con CPAP mostraban una mortalidad y morbilidad cardiovascular parecidas a las de la población general (84).

La importancia del control de las apneas-hipopneas sobre la mortalidad cardiovascular parece relevante. En esta misma línea, *Doherty et al.* (82) sugirieron que la falta de tratamiento del SAHS incrementa la gravedad de las enfermedades cardiovasculares, encontrando un exceso de mortalidad cardiovascular sólo en los pacientes no tratados. *Yaggi et al.* (89) también identificaron un incremento en el riesgo de muerte y de ictus proporcional a la gravedad del SAHS. Aunque no era el objetivo principal de su estudio, *Peker et al.* (90) también hallaron una mayor mortalidad a los siete años en un grupo de pacientes con enfermedad coronaria cuando, además, tenían un SAHS asociado.



**Figura 3.** Incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en sujetos sanos, roncadorees simples y distintos. Modificada de Marín et al. (84)

Los trabajos que han evaluado la mortalidad relacionada con el SAHS se han caracterizado por tener casi siempre un sistema de inclusión de pacientes desde centros dedicados a trastornos relacionados con el sueño, lo que supone un sesgo de inclusión. Por esta razón, recientemente, se han llevado a cabo tres proyectos sobre grandes series poblacionales que analizaron la mortalidad global tras un periodo de observación de 8-18 años. *Punjabi et al.* (91) registraron longitudinalmente los datos obtenidos de 6.441 personas del *Sleep Heart Health Study* durante una media de 8,2 años. Encontraron que

los pacientes con SAHS grave, definido por un  $IAH \geq 30 \text{ h}^{-1}$ , mostraron mayor mortalidad que aquellos que no tenían SAHS, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular. Cuando se estratificó a la población en cuatro grupos, de acuerdo al sexo y a la edad (menor e igual de 70 años frente a mayores de 70 años), comprobaron que la presencia de un SAHS grave en el grupo de varones menores de 70 años aumentaba la mortalidad (*hazard ratio* 2,09; IC 95%: 1,3-3,3). A su vez, la mortalidad secundaria a enfermedad coronaria fue mayor en los varones con SAHS grave que en los varones sin apneas.

En el estudio poblacional de *Marshall et al.* (92) se hizo un seguimiento de 293 hombres y 104 mujeres residentes en Busselton, Australia, que fueron seleccionados telefónicamente y no a través del sistema sanitario como ocurrió en los trabajos de *Yaggi et al.* (89) y *Marín et al.* (84). Después de un periodo medio de seguimiento de 13 años, se encontró que el SAHS moderado-grave (definido por un índice de trastornos respiratorios [IDR]  $\geq 15 \text{ h}^{-1}$ ), se asoció a una mayor mortalidad (*hazard ratio* ajustada 6,24; IC 95%: 2.01-19.39).

También sobre una base poblacional, *Young et al.* (93) hicieron un seguimiento durante 14 años de la *Wisconsin Sleep Cohort*, que estaba integrada por 1.522 pacientes, de los que 839 eran hombres. Observaron que los pacientes con SAHS grave ( $IAH \geq 30 \text{ h}^{-1}$ ) tenían el triple de riesgo de mortalidad general, independientemente de la edad, sexo e IMC. Igualmente, este riesgo aumentaba a casi cuatro veces cuando se excluía del análisis a los pacientes que habían usado la CPAP en alguna oportunidad (*hazard ratio* 3,8; IC 95%: 1,6-9,0).

De la información mencionada, se desprende que el SAHS puede contribuir de forma independiente a la mortalidad cardiovascular y que el tratamiento con CPAP

podría desempeñar algún papel en el control de las complicaciones cardiovasculares. Además, los efectos cardiovasculares del SAHS parecen ser más peligrosos en los pacientes jóvenes (88, 94). En definitiva, los pacientes con SAHS adecuadamente tratados con CPAP tienen una tasa de mortalidad similar a la población general (95), mientras que los que cursan con un exceso de eventos cardiovasculares fatales son fundamentalmente los menores de 50 años que rechazan o no cumplen el tratamiento con CPAP (95, 96).

Por otro lado, el SAHS también ha sido implicado en la patogénesis de la muerte súbita nocturna. *Seppälä et al.* (97) hallaron que la gravedad del ronquido se asociaba con un incremento en el riesgo de muerte súbita nocturna, pero su trabajo tiene la limitación de no evaluar a los pacientes con polisomnografía. *Gami et al.* (98), que sí utilizaron registros polisomnográficos, encontraron que el riesgo de muerte súbita nocturna se incrementaba con la gravedad del SAHS, a diferencia de los pacientes sin SAHS que sufrieron sus episodios sobre todo entre las 6 y las 12 horas de la mañana.

## **2. Hipertensión arterial sistémica**

En la actualidad, se acepta que el SAHS constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial sistémica (HTA) (99, 100). Durante los episodios de apneas-hipopneas del sueño suceden una serie de respuestas cardiovasculares agudas y subagudas, muchas de ellas como consecuencia de la actividad del sistema nervioso autónomo, que contribuyen al desarrollo de HTA en estos pacientes (101).

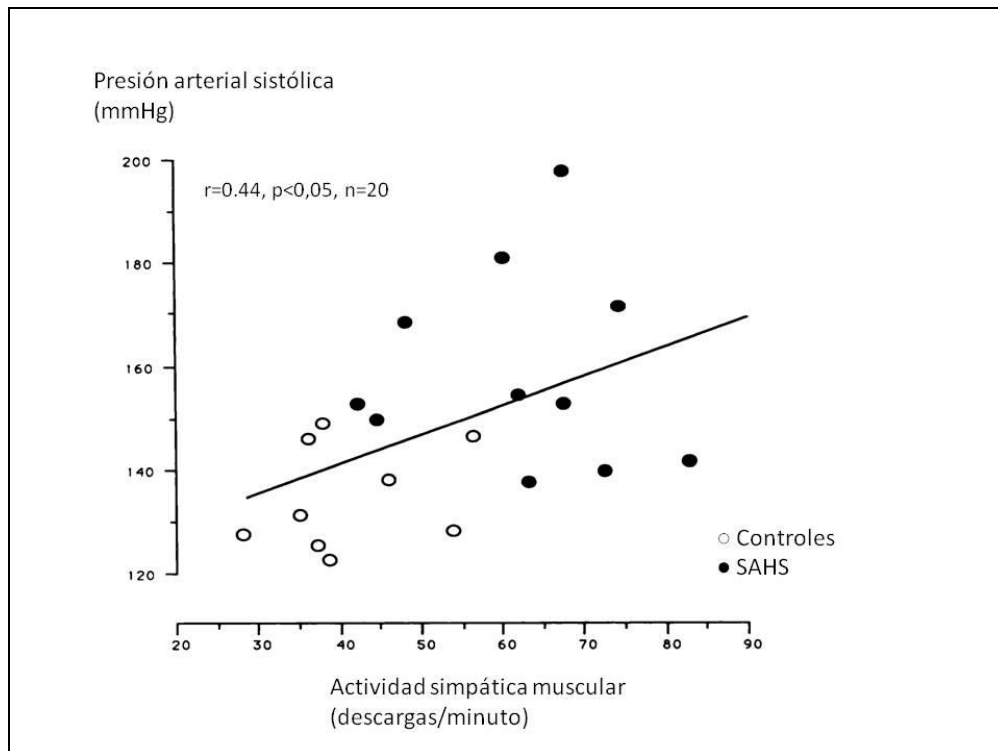
Resulta claro que el riesgo de HTA en la población general es mayor en aquellas personas que padecen un SAHS (102, 103). Casi un 60% de los pacientes con un IAH  $> 30 \text{ h}^{-1}$  son hipertensos (103-106), aunque es probable que esta prevalencia sea menor en poblaciones asiáticas o en ancianos (6, 7, 9, 107). En el *Sleep Heart Health Study*, el riesgo relativo de HTA se encontraba entre 1,37 y 2,27 en los pacientes que tenían un IAH  $\geq 30 \text{ h}^{-1}$  (102). En el estudio de *Wisconsin*, después de un seguimiento de 4-8 años, los pacientes con un IAH  $> 15 \text{ h}^{-1}$  tenían un riesgo relativo para desarrollar HTA de 2,9 (CI 95%: 1,46-5,64) con respecto a los que tenían un IAH  $< 1 \text{ h}^{-1}$  (108), independientemente de otros factores de confusión como la tensión arterial (TA) inicial, las características antropométricas y el consumo de alcohol o de tabaco (108). De hecho, en las guías internacionales de tratamiento de la HTA, ya se considera al SAHS como una causa de la misma (109, 110).

### **Fisiopatología**

La fisiopatología de la HTA en el SAHS incluye la activación de múltiples mecanismos que afectan sinérgicamente a la regulación de la TA. En un modelo animal, se demostró que las apneas obstructivas del sueño incrementaban la TA durante la

vigilia, mientras que la simple fragmentación del sueño no lo lograba (111). Tanto mediante registros de electromiografía del músculo peroneo (figura 4) (71, 112) como a través de las concentraciones plasmáticas o urinarias de catecolaminas (113-115), se ha comprobado que los pacientes con SAHS tienen una elevación del tono simpático.

En estos pacientes también se objetiva un incremento de la respuesta vasopresora a la estimulación de los quimiorreceptores periféricos durante la vigilia (70). A su vez, en el SAHS, se ha observado que existe un incremento en la variabilidad cardiovascular (116) y una disminución de su función barorefleja (72), lo que representa una disminución de la actividad parasimpática. Todos estos hallazgos evidencian la existencia de un desequilibrio simpático/parasimpático, que aumenta la resistencia arterial periférica y favorece el desarrollo de HTA por un incremento de la postcarga (117, 118).



**Figura 4.** Relación entre la actividad simpática muscular y la presión arterial sistólica en pacientes con SAHS y en sujetos control. Tomado de Carlson et al. (112)

Aparte de este mecanismo, también se ha observado disfunción endotelial en pacientes con SAHS, que resulta independiente de la obesidad y de otros factores de riesgo para aterosclerosis, como la dislipemia, la diabetes o el tabaco (74). Igualmente, tanto en animales como en humanos, se ha observado que la hipoxia intermitente puede incrementar la producción endotelial de endotelina-1 y aumentar la TA, que podría disminuirse parcialmente al instaurar tratamiento con CPAP (119). Por otro lado, la disfunción endotelial se asocia con una mayor apoptosis de las células endoteliales y a una menor liberación de progenitores angiogénicos derivados de la médula ósea (120, 121), lo que sugiere que no sólo el daño endotelial se asocia al SAHS, sino también una menor capacidad reparativa de las células endoteliales. La disfunción endotelial también se ha asociado a una disminución en la disponibilidad del óxido nítrico (NO) (74, 75, 122).

Se ha comprobado que, además de las bajas concentraciones de NO, un estado proinflamatorio basal y el estrés oxidativo también contribuyen a la disfunción endotelial en el SAHS. De hecho, en pacientes con SAHS, se han observado concentraciones plasmáticas elevadas de diversos biomarcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR) (123), la interleucina-6 (IL-6) o el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (124). El estado proinflamatorio, secundario al incremento del estrés oxidativo desencadenado por la sucesión de episodios de hipoxia-reoxigenación durante las apneas e hipopneas, también contribuye a la disfunción vascular y, por tanto, aumenta el riesgo de HTA (125, 126).

El incremento de la concentración de aldosterona sérica observado en muchos pacientes con SAHS (127) refleja una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, secundaria a la hiperactividad simpática y a la obesidad (128). De hecho, la



secreción de aldosterona es mayor cuando existe un exceso de grasa visceral, independientemente de la actividad plasmática de la renina (129). En pacientes con hipertensión refractaria, se ha evidenciado una mayor prevalencia de SAHS, que parece relacionada con un aumento en los niveles de aldosterona plasmática (130, 131).

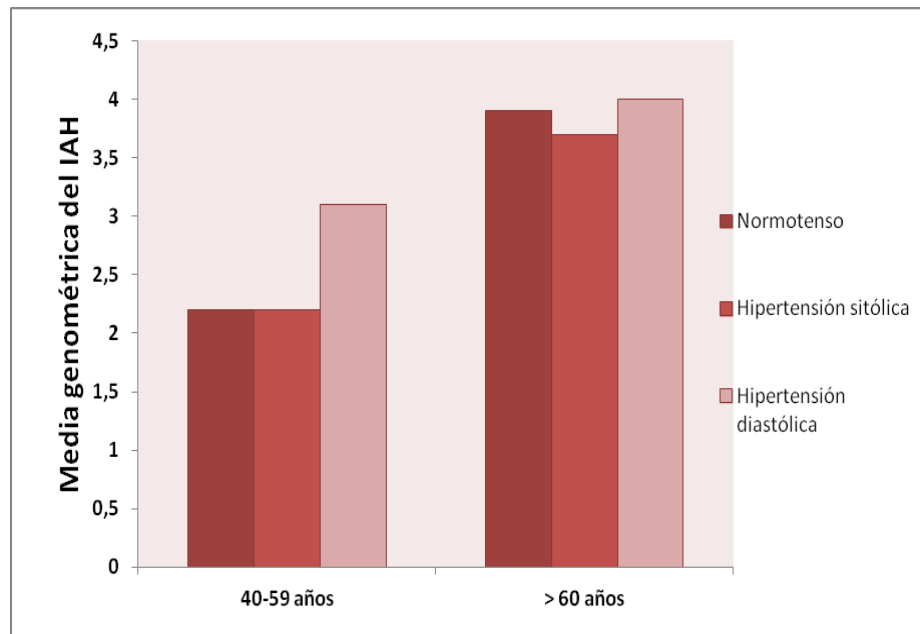
El riesgo de HTA es tres veces mayor en las personas con sobrepeso que en las de peso normal (132). Esto hace que la obesidad sea el principal elemento de confusión a la hora de evaluar los factores patogénicos de la HTA en el SAHS (133). Se ha puesto de manifiesto que la resistencia a la leptina (hormona derivada de los adipocitos) podría estar asociada con el desarrollo de HTA (134, 135).

La hipercoagulabilidad se caracteriza por un desequilibrio entre las moléculas pro- y anticoagulantes. Algunas investigaciones han referido que el SAHS favorece el desarrollo de un estado pro-coagulante (79), evidenciado tanto por la medida de la agregación plaquetaria, como por los niveles de fibrinógeno, la viscosidad sanguínea, el complejo trombina/antitrombina III o los niveles de D-dímero. En pacientes con SAHS, se ha observado una mayor agregación plaquetaria, tanto durante el sueño (136, 137) como en vigilia (138-141), retornando a valores normales después del uso prolongado de CPAP. Este estado pro-coagulante también puede contribuir, al menos de forma parcial, al desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes con apneas, especialmente cuando también tienen HTA.

#### Características clínicas

Resulta conocido que el SAHS es tres veces más frecuente en pacientes hipertensos que en normotensos (142) y que existe una relación dosis-respuesta directamente proporcional entre el IAH y las cifras de TA (104, 106, 143). Esta

asociación SAHS – HTA es más clara en las edades comprendidas entre los 50-60 años (107, 143). *Haas et al.* (107) compararon a 6.120 participantes del *Sleep Heart Health Study* en función de su edad. Encontraron que el IAH se asociaba con un mayor riesgo de HTA sistólica y diastólica en los pacientes menores de 60 años, mientras que en los pacientes mayores de 60 años no se halló asociación alguna entre el IAH y la HTA sistólica o diastólica (figura 5) (107). Asimismo, *Drager et al.* (144) identificaron a la edad, el IMC, los antecedentes familiares de HTA y al sexo femenino como fenotipos asociados con la existencia de HTA en pacientes con SAHS, con independencia del IAH.



**Figura 5.** Asociación entre el índice de apneas-hipopneas (IAH) y la presión arterial en función de la edad. Los valores se presentan ajustados por sexo, raza, edad, tabaquismo, consumo de alcohol, diabetes, índice de masa corporal, cociente cintura-cadera y uso de medicación antihipertensiva. Modificada de Haas et al. (107)

En cuanto al sexo, algunas observaciones describen que la HTA asociada al SAHS ocurre predominantemente en varones (145, 146), mientras que en otros la prevalencia encontrada es similar entre mujeres y hombres (5, 102, 103). Una menor proporción de SAHS en la población femenina podría ser secundaria a factores

hormonales (11), ya que también existe un incremento en la prevalencia de SAHS en las mujeres post-menopáusicas (147). Sin embargo, en el estudio de *Bixler et al.* (103), que incluyó a 1.000 mujeres y a 741 hombres, no se encontró que la menopausia afectara a la asociación entre la HTA y las alteraciones respiratorias del sueño. Por otro lado, algunos trabajos han descrito que los trastornos respiratorios relacionados con el sueño se asocian a hipertensión gestacional, así como a un retraso en el crecimiento fetal (148-151). La obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño podría tener un papel en la génesis de HTA durante la gestación, ya que el uso de la CPAP en mujeres gestantes hipertensas mejora sus niveles de TA (152-154).

La excesiva somnolencia diurna (ESD) es una manifestación clínica del SAHS e indicaría una mayor gravedad de la enfermedad. Los pacientes con apneas obstructivas del sueño sin ESD tienen menor riesgo cardiovascular que los pacientes con ESD (155). Aunque algunos estudios epidemiológicos han comprobado que el riesgo de HTA también es elevado en los pacientes paucisintomáticos (156, 157), este tema todavía no ha sido suficientemente aclarado y despierta una intensa controversia.

Casi la mitad de los pacientes que tienen apneas son hipertensos. Esta prevalencia depende en gran medida del método que se utilice para medir la presión arterial (158). *Baguet et al.* (159) sometieron a 59 pacientes sin historia cardiovascular ni diagnóstico previo de HTA a una valoración con ecocardiografía, monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) durante 24 horas y evaluación de la sensibilidad barorefleja. Diagnosticaron de HTA al 42% de los pacientes usando medidas clínicas y al 76% mediante MAPA. Además, comprobaron que el IAH era mayor en los pacientes que evidenciaban HTA diastólica aislada. Por otro lado, observaron que la HTA se relacionaba con una sensibilidad barorefleja reducida, un

incremento del grosor de la pared carotídea y la existencia de placas ateroscleróticas carotídeas (159, 160). *Protogerou et al.* (161) evaluaron, mediante tonometría y ultrasonidos de alta resolución, algunas características propias de las arterias carótidas como son el grosor de las capas íntima-media, el diámetro de la arteria carótida y la velocidad de onda de pulso carotídea-femoral. Comprobaron que tanto la rigidez como el grosor de la pared arterial se asociaban con la gravedad del SAHS, independientemente de la edad y de otros factores de riesgo cardiovascular como el sexo, el tabaquismo, la diabetes y las cifras de colesterol total.

La hipertensión arterial en el SAHS destaca por ser principalmente nocturna. Se ha descrito que existe un incremento de la TA sistémica al final de cada apnea (162). En los registros “latido a latido” de la TA se ha hallado que los pacientes con SAHS experimentan oscilaciones continuas asociadas a las apneas. Igualmente, se ha comprobado que los pacientes con SAHS cursan con un incremento en la TA media durante el sueño (163). El descenso de la TA, que normalmente se produce durante el sueño en sujetos sanos, es muy diferente a la variabilidad de la misma durante el sueño en los pacientes con SAHS (164-166). El SAHS parece estar asociado con un patrón “*non-dipper*” nocturno de la TA. Este patrón se ha encontrado en el 48-84% de los pacientes con SAHS y su frecuencia se incrementa con la gravedad de la enfermedad (167, 168). En un trabajo prospectivo de 328 participantes del *Wisconsin Sleep Cohort Study*, en los que se registró la TA usando una MAPA, luego de un seguimiento medio de 7 años, se encontró que los pacientes con SAHS tenían un mayor riesgo de desarrollo de HTA sistólica con patrón “*non-dipper*” (169).

No obstante, muchas investigaciones muestran que el SAHS también incrementa el riesgo de hipertensión diurna (102, 108, 162). Otra característica de la HTA en el

SAHS es la típica afectación de la TA diastólica (159, 170, 171). La HTA diastólica sería la primera manifestación propia que tiene el SAHS sobre la TA (159, 171). Esta se originaría de forma secundaria a la hiperactividad simpática y al incremento de las resistencias vasculares periféricas.

La prevalencia de SAHS en la HTA refractaria o resistente es alta. Este tipo de HTA es definida como “la ausencia de respuesta terapéutica a medidas que incluyen cambios en el estilo de vida y al inicio de por lo menos tres medicamentos en dosis adecuadas” (110). Se ha observado que la prevalencia de SAHS en pacientes con HTA refractaria es de un 75% (172, 173). *Gonçalves et al.* (173), tras valorar a 63 pacientes con HTA resistente y a 63 pacientes control (HTA controlada), hallaron una *odds ratio* de 4,8 para la asociación entre SAHS e HTA refractaria. Igualmente, *Lavie y Hoffstein* (174) evaluaron a pacientes con diagnósticos SAHS e HTA, procediendo a dividir el grupo de acuerdo al control de la HTA (tratamiento antihipertensivo efectivo versus no efectivo). Encontraron que los pacientes hipertensos no controlados adecuadamente tenían un mayor IAH (174). La CPAP también tendría cierto papel en el tratamiento de los enfermos con HTA refractaria. *Martínez-García et al.* (175) observaron que la presión arterial sistólica mejoraba (-7,3 mmHg) después de tres meses de tratamiento con CPAP en 60 pacientes con SAHS e HTA de difícil control.

Las anomalías metabólicas, tipo sobrepeso u obesidad abdominal, se asocian frecuentemente con la HTA encontrada en el SAHS. Así, *Coughlin et al.* (86) observaron que los pacientes con SAHS tienen 9,1 veces más riesgo de tener síndrome metabólico. A su vez, *Vgontzas et al.* (176) detectaron una relación entre la obesidad visceral, la resistencia a la insulina y la hiperleptinemia en pacientes con SAHS.

Como consecuencia de todo ello, la hipertrofia ventricular izquierda es más frecuente en pacientes con SAHS que en la población general (177, 178). La gravedad de la hipertrofia del ventrículo izquierdo aumenta a medida que empeora la gravedad del SAHS y se relaciona con un incremento de la postcarga (179).

### **3. Insuficiencia cardiaca**

En estas dos últimas décadas, la insuficiencia cardiaca se ha convertido en un importante problema de salud pública que genera cuantiosos gastos económicos en su tratamiento. Afecta a cerca de cinco millones de personas en los Estados Unidos y el riesgo de padecerla es del 20% a lo largo de la vida de una persona (180). Los trastornos respiratorios relacionados con el sueño se encuentran en una gran parte de los pacientes con insuficiencia cardiaca estable e inestable (181-183) y pueden detectarse eventos obstructivos, centrales (respiración de Cheyne-Stokes [RCS]) o mixtos (184).

#### **Apneas centrales**

La RCS se caracteriza por episodios de respiraciones periódicas, con morfología *crecendo-decrescendo* del volumen corriente y con periodos de apneas o hipopneas entre ellas. En una investigación de 81 pacientes con insuficiencia cardiaca (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] < 45%) se encontró que el 40% sufrían apneas centrales y el 11% apneas de tipo obstructivas (185). Si bien estos eventos respiratorios pueden apreciarse con cierta frecuencia en la insuficiencia cardiaca, no son exclusivos de ella, pues también pueden ocurrir en enfermedades neurológicas, en neonatos prematuros y en sujetos normales en ambiente de altitud (186). Se han sugerido varios mecanismos fisiopatológicos que facilitan la aparición de la RCS en la insuficiencia cardiaca: 1) una mayor sensibilidad de los receptores centrales por el CO<sub>2</sub> sería responsable de los episodios alternativos de apneas-taquipneas (187); 2) la disminución de la capacidad residual funcional pulmonar y de las reservas de CO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub> que existen en la insuficiencia cardiaca, harían al sistema respiratorio más inestable para amortiguar los cambios en los niveles de pO<sub>2</sub> y pCO<sub>2</sub> (186) y; 3) el retraso en el tiempo circulatorio causaría un retardo en la información transmitida entre los receptores centrales y los

periféricos y originaría inestabilidades en la homeostasis gaseosa, ocasionando respiraciones periódicas (188).

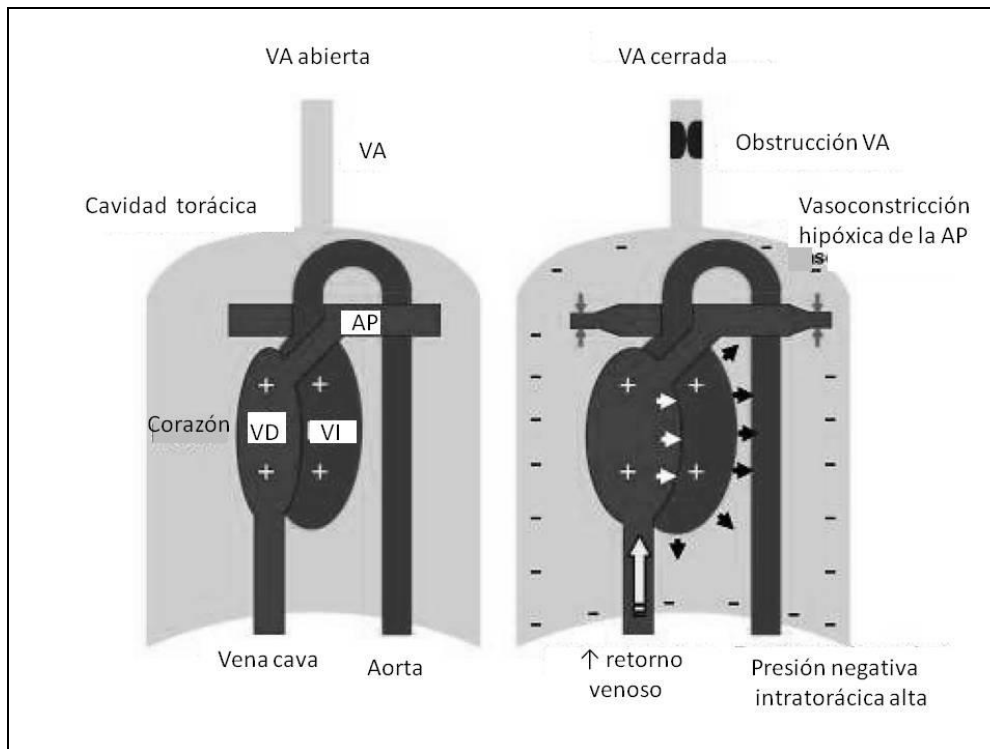
No todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y con compromiso de la FEVI tienen RCS, sin embargo, pareciera que la FEVI sí influiría en la aparición de este tipo de respiración y se asociaría negativamente con el IAH (189). Por otro lado, la RCS desencadenaría incrementos en la reactividad del sistema simpático-adrenal y facilitaría la disfunción diastólica durante las fases de apneas (190, 191). También este tipo de respiración se ha asociado a alteraciones en la conducción que pueden ir desde contracciones prematuras hasta bloqueos completos de la conducción (189). En cuanto al pronóstico, los pacientes con RCS e insuficiencia cardíaca podrían tener menores curvas de supervivencia que las de los enfermos sin RCS (192). El tratamiento con CPAP se ha relacionado con una mejoría en el pronóstico y en la FEVI de los pacientes (193). Sin embargo, en estos últimos años se está haciendo uso de servoventiladores para tratar esta enfermedad y se están evidenciando resultados muy satisfactorios y, en algunos casos, mejores que con el tratamiento con CPAP (194, 195).

### Fisiopatología

Normalmente durante el sueño se reducen la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la actividad del sistema nervioso autónomo y se incrementa la actividad vagal cardíaca (165). Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia cardíaca estos efectos se encuentran comprometidos y el SAHS es uno de los responsables de estos cambios. Durante las apneas e hipopneas se dan alteraciones mecánicas, hipóxicas-inflamatorias y de conducción que ocasionan diferentes efectos cardiovasculares.



A nivel mecánico, los cambios que se dan sobre la precarga y postcarga de los ventrículos reducirán el volumen minuto y el gasto cardíaco y facilitarán la aparición de insuficiencia cardíaca (196). Los episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea van a aumentar la presión transmural y la postcarga del ventrículo izquierdo (197). A la larga, este incremento de la postcarga favorecerá el desarrollo de una hipertrofia miocárdica compensadora e incrementará las demandas de oxígeno, que no podrán ser suplidas por el componente hipóxico generado por las apneas-hipopneas (198). Estos cambios anatómicos propiciarían procesos de isquemia, remodelado y fallo cardíaco y contribuirían a la aparición de alteraciones en la contractibilidad y relajación cardíaca (199). Por otra parte, existe también un componente de disfunción diastólica generado por diferentes factores como son las alteraciones en la relajación cardíaca y el desplazamiento del septo interventricular hacia la izquierda ocasionado por la dilatación ventricular derecha que reduciría el llenado diastólico del ventrículo izquierdo (200). En el ventrículo derecho, estos episodios apneicos incrementarán también la precarga y la postcarga al generar un mayor retorno venoso y una vasoconstricción hipóxica (figura 6).



**Figura 6.** Efecto del SAHS sobre ambos ventrículos. Durante los episodios de apnea o hipopnea se genera una presión intratorácica negativa contra la obstrucción de la vía aérea, que incrementa la presión transmural y la postcarga del ventrículo izquierdo. También aumenta el retorno venoso, que eleva la precarga del ventrículo derecho. Abreviaturas: AP=arteria pulmonar; VA=vía aérea; VD=ventrículo derecho; VI=ventrículo izquierdo. Modificada de Kasai y Bradley (201)

La hipoxia intermitente se ha asociado a disfunción endotelial y a generación de especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species [ROS]*) (75). Las ROS facilitan la producción de mediadores inflamatorios, interleucinas y promueven el daño endotelial y la aterogénesis, tal como se ha visto en modelos animales (202, 203). Los pacientes con SAHS muestran precozmente signos de aterosclerosis, como engrosamiento de la capa íntima-media de las arterias carótidas (204). En este sentido *Drager et al.* (205) aleatorizaron a 24 pacientes con SAHS grave para recibir tratamiento con CPAP o control durante 4 meses y observaron que el uso de la CPAP disminuía el grosor de la capa media-íntima, la velocidad de onda de pulso, los niveles de PCR y de catecolaminas. Asimismo vieron que la velocidad de onda de pulso se asociaba a los

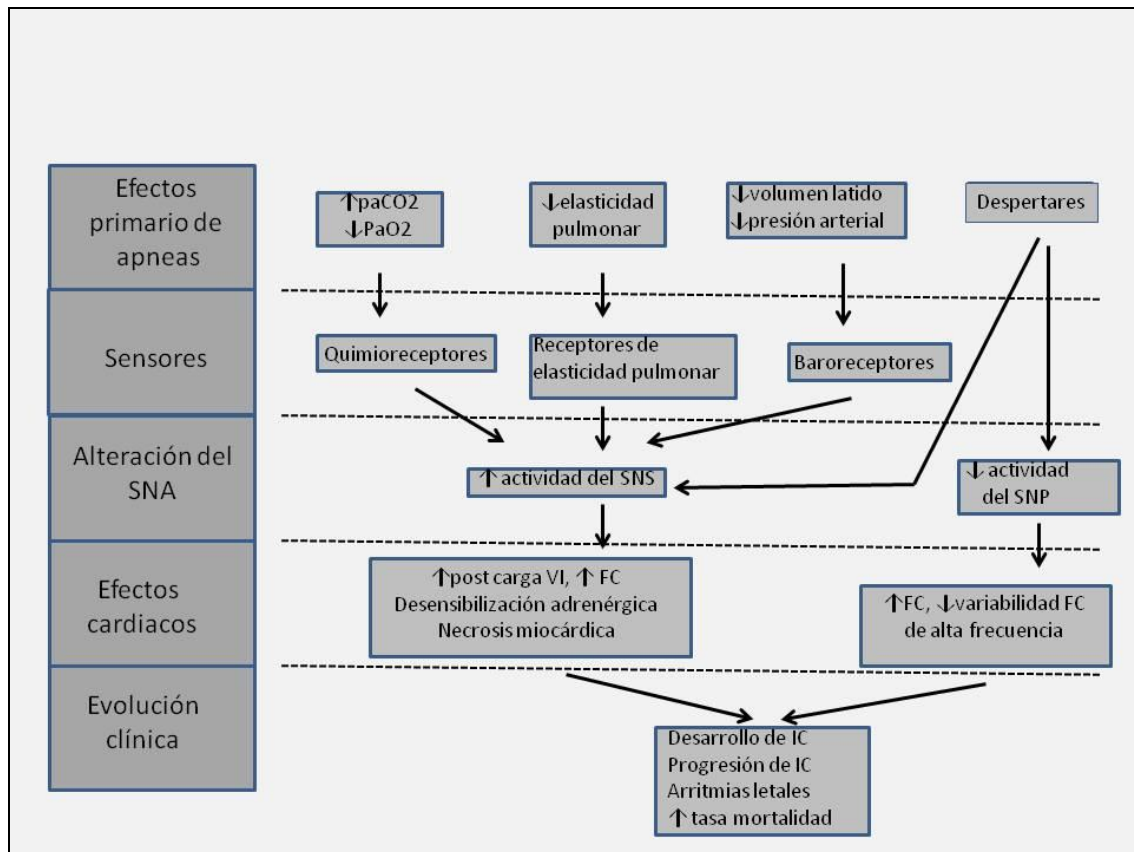
niveles de PCR y de catecolaminas, lo que indicaría que los marcadores inflamatorios desempeñarían algún papel en la aparición de aterosclerosis temprana en el SAHS.

La hipoxia intermitente y los *arousals* que se dan al final de los episodios respiratorios parecen influir sobre la actividad simpática y vagal cardíaca, elevando la presión arterial, el consumo de oxígeno y la frecuencia cardíaca post-apneicas, lo que a su vez facilita la hipertrofia y el remodelado cardíaco (206). La hiperactividad del sistema simpático que también se observa durante el día en los pacientes con SAHS, podría mejorar con el tratamiento con CPAP (207). En este sentido, *Usui et al.* (208) comprobaron que la actividad nerviosa simpática muscular y la presión arterial disminuían después de un mes de tratamiento con CPAP, en pacientes con SAHS e insuficiencia cardíaca (FEVI <45%). La hiperactividad crónica del sistema simpático puede tener consecuencias diversas, como son: pérdida de la sensibilidad de los receptores beta adrenérgicos cardíacos, injuria y la necrosis miocárdica y mayor mortalidad (209, 210).

Las arritmias cardíacas también se relacionan al SAHS, tal como quedó evidenciado en el *Sleep Heart Health Study* al identificar que la fibrilación auricular, la taquicardia ventricular no sostenida y las ectopias ventriculares complejas son más frecuentes en estos pacientes (211). Por otro lado, *Javaheri et al.* (185) observaron que los pacientes con SAHS e insuficiencia cardíaca compensada tenían mayores porcentajes de diagnósticos de fibrilación auricular y arritmias ventriculares, con respecto a los pacientes sin SAHS. Es probable que la activación del sistema simpático, junto al remodelado eléctrico anormal y al bloqueo de la conducción interauricular faciliten la aparición de estas arritmias (212). No sólo las apneas obstructivas participarían en esta asociación, pues las apneas centrales también se han visto

asociadas a la fibrilación auricular en la insuficiencia cardíaca (213). Los desfibriladores cardíacos usados en el tratamiento de ciertas arritmias tendrían una mayor frecuencia de descargas eléctricas durante las horas de sueño en los pacientes con insuficiencia cardíaca (214). Asimismo, el tratamiento con CPAP podría mejorar algunas arritmias, tal como demostraron *Ryan et al.* (215) tras aleatorizar el tratamiento con CPAP en 18 pacientes con SAHS, insuficiencia cardíaca y extrasístoles ventriculares y observar que el grupo con CPAP redujo en 58% la frecuencia de extrasístoles y la excreción urinaria de noradrenalina.

A pesar de los múltiples mecanismos que participan en la génesis de la insuficiencia cardíaca en el SAHS, aún no se sabe cuál desempeña un papel principal en la fisiopatología de la disfunción del ventrículo izquierdo. Es posible que cada paciente establezca sus propios equilibrios entre estos factores, pero la hiperactividad del sistema simpático, la hipoxia intermitente y las alteraciones en la precarga y postcarga ventriculares seguramente son los factores fisiopatogénicos más importantes para la aparición de la insuficiencia cardíaca (figura 7).

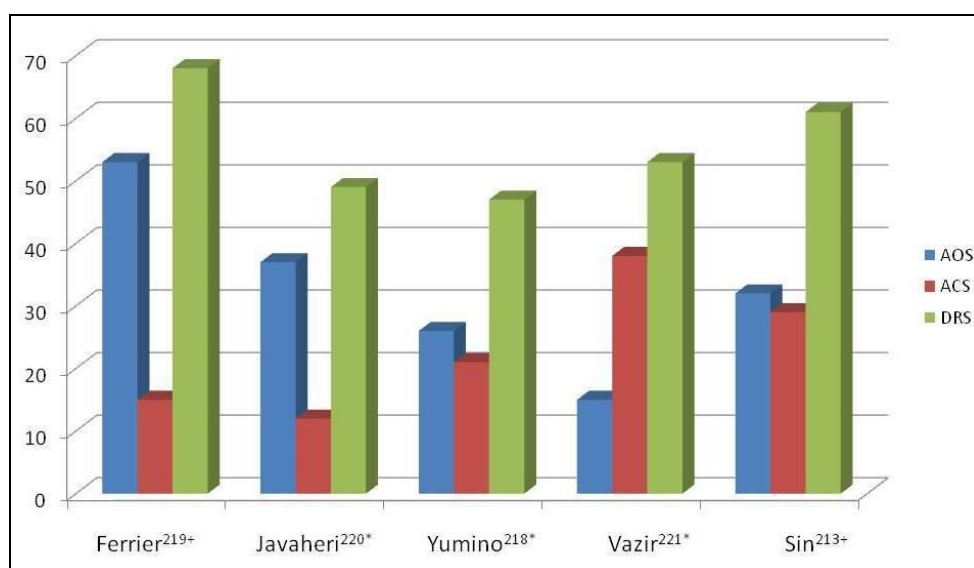


**Figura 7.** Efectos del SAHS sobre el sistema nervioso autónomo cardiovascular. Abreviaturas: FC=frecuencia cardíaca; IC=insuficiencia cardíaca; SNA=sistema nervioso autónomo; SNP=sistema nervioso parasimpático; SNS=sistema nervioso simpático. Modificada de Kasai y Bradley (201)

### Epidemiología

Varios estudios han hallado que el SAHS es más frecuente entre los pacientes con insuficiencia cardíaca que en la población general. *Yumino et al.* (216) encontraron una prevalencia de 26% de apneas obstructivas del sueño (AOS) y de 21% de apneas centrales del sueño (ACS) en un grupo de 218 pacientes con insuficiencia cardíaca. *Ferrier et al.* (217) observaron que esta prevalencia es también alta en la insuficiencia cardíaca compensada, estando en cerca del 70%. En otro grupo, compuesto por 114 pacientes con insuficiencia cardíaca (FEVI < 45%), el 37% de los pacientes tenían ACS y el 12% AOS (218). Al parecer, estos resultados son similares en pacientes con insuficiencia cardíaca poco sintomática (219). Las diferencias vistas en todos estos

resultados podrían deberse a dos aspectos principales; por un lado, a los diferentes puntos de corte del IAH a partir de los cuales se consideran patológicos, pudiendo ser  $10\text{ h}^{-1}$  (217) o  $15\text{ h}^{-1}$  (216, 218, 219) y, por otro, a la definición no homogénea de las hipopneas, ya que algunos investigadores las consideran a partir de una caída de la saturación de oxígeno del 2% (220) y otros prefieren definir las cuando la saturación de oxígeno disminuye al menos un 4% (figura 8) (218).



**Figura 8.** Prevalencia del SAHS entre pacientes con insuficiencia cardiaca identificadas en distintos estudios que utilizaron polisomnografía. El punto de corte del IAH fue  $\geq 15\text{ h}^{-1(*)}$  ó  $\geq 10\text{ h}^{-1(+)}$ . Abreviaturas: AOS=apneas obstructivas del sueño; ACS=apneas centrales del sueño; DRS=trastornos respiratorios del sueño. Modificada de Kasai y Bradley (201)

El SAHS también se encontraría asociado a la insuficiencia cardiaca sin disfunción sistólica y tanto las AOS como las ACS serían igual de frecuentes en estos enfermos (221). Un trabajo interesante por el gran número de pacientes incluidos (casi 450 pacientes), a pesar de su carácter retrospectivo, fue diseñado por *Sin et al.* (213), quienes objetivaron una prevalencia de SAHS del 61% (ACS: 29%, AOS 32%). No obstante, estas cifras tan elevadas podrían ser debidas, al menos en parte, a que los pacientes fueron incluidos desde una unidad de sueño.

Entre los factores de riesgo que se han descrito asociados a la insuficiencia cardiaca en pacientes con OSA destacan la edad, el índice de masa corporal y el sexo masculino (213, 216) y para las ACS la fibrilación auricular, la hipocapnia, la FEVI deprimida y la edad (213, 216, 218).

Al parecer estas dos entidades no solamente se encontrarían asociadas, sino que también el SAHS podría incrementar el riesgo de presentar insuficiencia cardiaca. En el *Sleep Heart Health Study* se vio que el SAHS, definido por un IAH  $> 11 \text{ h}^{-1}$ , incrementaría el riesgo relativo en 2,38 (IC 95%, 1,22-4,62) de tener insuficiencia cardiaca, independientemente de otros factores de riesgo (222).

### Clínica

Las características clínicas de los pacientes con SAHS e insuficiencia cardiaca son similares a las de los pacientes con SAHS y sin alteración de la función ventricular. En cuanto al sexo, se ha señalado que el SAHS asociado a la insuficiencia cardiaca también es más frecuente en hombres que en mujeres (216). De igual forma, estos pacientes tienen una menor somnolencia para un determinado IAH con respecto a la población general, lo que podría explicar cierto infradiagnóstico de la enfermedad. *Arzt et al.* (223) encontraron que en los pacientes con insuficiencia cardiaca se apreciaba una menor puntuación en la escala de somnolencia de *Epworth*, a pesar de tener un sueño de menor duración, con respecto a pacientes sin insuficiencia cardiaca.

Ya se ha mencionado que la mortalidad de los pacientes con SAHS es mayor que la de la población general. *Marín et al.* (84) observaron que los pacientes con SAHS grave sin tratamiento, tenían 2,8 veces más riesgo de sufrir un evento cardiovascular fatal y 3,17 veces más riesgo de un evento cardiovascular no fatal, con respecto a los

pacientes sin SAHS. Resultados similares han sido obtenidos en pacientes con insuficiencia cardíaca y SAHS. *Wang et al.* (224) evaluaron a pacientes con insuficiencia cardíaca durante  $2,9 \pm 2,2$  años y demostraron que la tasa de mortalidad fue mayor en los que tenían un IAH  $\geq 15 \text{ h}^{-1}$ . *Yumino et al.* (225), en un trabajo prospectivo de pacientes con insuficiencia cardíaca (de origen isquémico y no isquémico), dividieron al grupo en aquellos con SAHS moderado-grave (IAH  $\geq 15 \text{ h}^{-1}$ ) y con SAHS leve o sin SAHS (IAH  $< 15 \text{ h}^{-1}$ ) y los siguieron durante 32 meses. Objetivaron que los pacientes del primer grupo y con insuficiencia cardíaca isquémica tenían una mayor mortalidad. Sin embargo, el SAHS no se asoció a una mayor mortalidad en el grupo con insuficiencia cardíaca no isquémica. Al parecer, la necrosis miocárdica y la arritmogénesis secundaria a la hiperactividad simpática podrían jugar un papel en este hallazgo.

El SAHS parece contribuir directamente tanto con el desarrollo de disfunción sistólica como diastólica en ambos ventrículos (226). La hipoxia intermitente dañaría al endotelio vascular y facilitaría la liberación de citocinas inflamatorias que pueden afectar a la contractibilidad miocárdica. Asimismo, los rápidos cambios de la presión transmural cardíaca asociados a la presión negativa intratorácica generada por las obstrucciones de la vía aérea, desencadenarían episodios de estrés sobre la pared cardíaca e incrementarían la postcarga (227). En modelos animales, se ha observado que las apneas obstructivas del sueño, reducen la FEVI medida por ecocardiografía (228). *Alchanatis et al.* (229) compararon la FEVI medida con ventriculografía con tecnecio<sup>99m</sup> de pacientes sin enfermedad cardíaca conocida, con SAHS (IAH  $< 10 \text{ h}^{-1}$ ) y sin él. Observaron que la FEVI de los sujetos con SAHS era menor que la de los controles ( $53 \pm 7$  vs  $16 \pm 6\%$ ). En una investigación parecida, se comprobó que el 7,7% de los pacientes tenían disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (230). A su vez, *Alonso-*



*Fernández et al.* (231) evaluaron la función sistólica ventricular de una manera precoz en pacientes con SAHS y analizaron la respuesta cardiovascular al ejercicio progresivo en 31 pacientes con SAHS pero sin insuficiencia cardíaca y FEVI normal. Detectaron que los pacientes con SAHS desarrollaban un menor volumen sistólico y un menor gasto cardíaco en respuesta al ejercicio.

Hasta un tercio de los pacientes con insuficiencia cardíaca desarrollan solamente disfunción diastólica (232). *Chan et al.* (233) diagnosticaron de SAHS al 55% de los pacientes que evaluaron con insuficiencia diastólica. Posteriormente, *Fung et al.* (234) midieron la disfunción con técnicas de ecocardiografía *Doppler* en 68 pacientes con SAHS y detectaron en el 37% de los pacientes un patrón de relajación anormal asociado a las desaturaciones nocturnas.

Por el contrario, *Niroumand et al.* (235), no hallaron afectación de la función diastólica del ventrículo izquierdo en 533 pacientes con SAHS ( $IAH \geq 5 \text{ h}^{-1}$ ) y demostraron que la relación velocidad pico de llenado temprano-velocidad pico de llenado tardío (E/A), que es un índice de fallo diastólico ventricular, no era diferente al comparar ambos grupos (SAHS vs. no SAHS) ( $1,28 \pm 0,32$  vs  $1,34 \pm 0,31$ ;  $p = 0,058$ ). Es probable que este hallazgo sea debido a que usaron técnicas de *Doppler* convencional para medir las variables ecocardiográficas de disfunción diastólica. Recientemente, *Kim et al.* (236) analizaron el impacto del SAHS sobre la función del ventrículo izquierdo mediante la técnica de ecocardiografía *Doppler* tisular y ecocardiografía convencional y apreciaron que la velocidad diastólica temprana, que es otro marcador de disfunción diastólica, era menor en el grupo con SAHS grave sólo cuando se usaban técnicas de *Doppler* tisular.

En los pacientes con SAHS es posible que la disfunción diastólica ocurra de una manera más temprana que la disfunción sistólica. En un estudio prospectivo, la incidencia de disfunción diastólica se analizó en 15 sujetos sanos y en 27 enfermos diagnosticados de SAHS, sin fallo cardíaco, hipertensión arterial u otros factores de riesgo de fallo diastólico y se mostró disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en 15 de los 27 pacientes con SAHS y solo en 3 de los 15 pacientes control ( $p = 0,02$ ) (237).

### Tratamiento

#### *Efectos del tratamiento de la insuficiencia cardíaca sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño*

Se han publicado pocos trabajos que tengan como objetivo medir el efecto sobre el SAHS de distintos fármacos indicados para la insuficiencia cardíaca. *Bucca et al.* (238) objetivaron que el tratamiento con diuréticos durante tres días mejoraba el peso corporal, la presión arterial y el IAH de 15 pacientes con SAHS grave e insuficiencia cardíaca. Asimismo, hallaron que estos efectos se relacionaban con el incremento del área orofaríngea lo que permite suponer que el edema faríngeo pudiese contribuir a la aparición de trastornos respiratorios durante el sueño en la insuficiencia cardíaca. En el artículo de *Yumino et al.* (216) la prevalencia de las apneas obstructivas y centrales durante el sueño no varió durante el seguimiento a pesar del incremento de las dosis de fármacos beta-bloqueantes y de espironolactona. Este hallazgo parece indicar que estos fármacos no tendrían un efecto terapéutico sobre el SAHS en pacientes estables.

También se ha estudiado si las terapias de resincronización tendrían algún efecto terapéutico sobre el SAHS y los resultados han sido divergentes. Por un lado, *Stanchina*

*et al.* (239) vieron que los tratamientos de resincronización cardiaca reducían el IAH de 13 pacientes con insuficiencia cardiaca y SAHS (IAH medio  $41 \text{ h}^{-1}$ ), mientras que *Oldeburg et al.* (240) evidenciaron que esta mejoría solamente se daba en los pacientes con apneas centrales. Dado que son pocos los estudios sobre este tema, aún no es posible tener resultados concluyentes. Igualmente, se precisa que estos trabajos sean aleatorizados y con poblaciones más grandes.

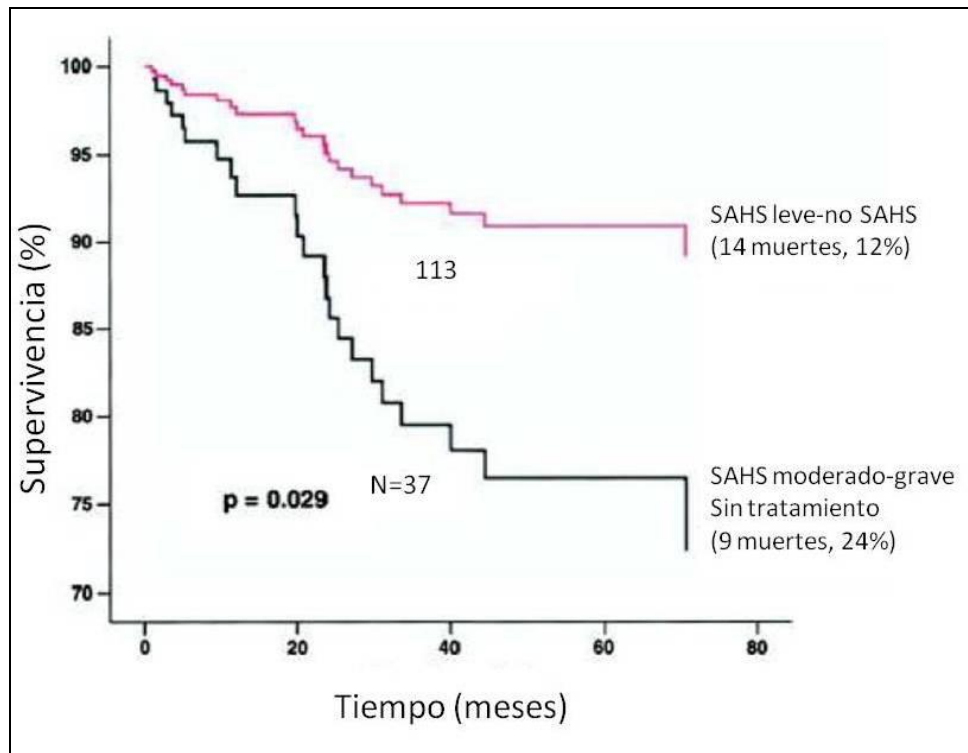
*Efectos del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea sobre la insuficiencia cardiaca en el síndrome de apneas-hipopneas del sueño*

Dado que el SAHS parece contribuir a una mayor mortalidad de la insuficiencia cardiaca, la supresión de las apneas-hipopneas podría mejorar el pronóstico de esta cardiopatía. En el estudio aleatorizado y controlado de *Kaneko et al.* (241), se observó que la aplicación de CPAP asociada al tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca durante un mes, lograba mejorar la FEVI, el volumen telesistólico ventricular izquierdo, la presión arterial y regular la frecuencia cardiaca de pacientes con insuficiencia cardiaca y SAHS. *Arias et al.* (237) llevaron a cabo estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo (*sham* CPAP), para evaluar el efecto de tres meses de tratamiento con CPAP sobre diferentes parámetros ecocardiográficos de función diastólica en pacientes con SAHS sin datos de insuficiencia cardiaca. Hallaron que la CPAP mejoraba todos los parámetros diastólicos ventriculares analizados. Otros autores (208, 215, 242) han mostrado efectos similares de la CPAP sobre la mejoría de la FEVI, la actividad simpática y la frecuencia cardiaca. Ello parece ser debido a que la CPAP estabiliza las oscilaciones de las presiones negativas intratorácicas y reduce la presión arterial y la frecuencia cardiaca nocturna, lo que disminuiría la postcarga ventricular izquierda (243). Asimismo, su acción sobre la actividad vasoconstrictora simpática

podría ayudar a regular la presión arterial (208). Además, la supresión de las apneas e hipopneas podría prevenir la aparición de hipoxemia, reducir la presión arterial e incrementar la sensibilidad barorefleja (244) y el riesgo coronario al incrementar el gasto cardiaco (245).

Puesto que el SAHS también podría estar asociado con un incremento de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca, se han realizado dos estudios para analizar si la CPAP podría incrementar la supervivencia de estos pacientes. *Wang et al.* (224), usando un diseño similar a un estudio previo de *Marín et al.* (84), evaluaron si el tratamiento con CPAP afectaba a la mortalidad de los pacientes con SAHS e insuficiencia cardiaca. Tras un periodo de seguimiento de aproximadamente 3 años, la tasa de mortalidad fue mayor en los 37 pacientes con SAHS moderado-grave ( $IAH \geq 15 \text{ h}^{-1}$ ) no tratado que en los 113 con SAHS leve o sin SAHS ( $IAH < 15 \text{ h}^{-1}$ ) (8,7 vs. 4,2 muertes por 100 pacientes-año;  $p = 0,0029$ ). Sin embargo, aunque no hubo fallecimientos entre los 14 pacientes con SAHS tratados con CPAP, la diferencia no fue significativa con respecto a las de los 35 pacientes con SAHS no tratados (tasa de mortalidad 7,2 por 100 personas-año) ( $p = 0,07$ ) (figura 9). En otro trabajo, *Kasai et al.* (246) siguieron a 88 pacientes con insuficiencia cardiaca ( $FEVI < 50\%$ ) y con SAHS moderado-grave ( $IAH \geq 15 \text{ h}^{-1}$ ) durante  $26 \pm 15$  meses. Comprobaron que el grupo sin tratamiento (23 pacientes) tuvo mayor riesgo de fallecer y de hospitalización que el grupo con tratamiento (65 pacientes) (*hazard ratio* 2,03 [95% CI: 1,1 – 3,7]). Por otro lado, los pacientes que fueron menos cumplidores con el tratamiento (uso medio de 3,5 h) también tuvieron mayor riesgo para estas variables (*hazard ratio* 4,02 [95% CI: 1,3-2,2]). Si bien estos estudios no fueron aleatorizados y se hicieron con pocos pacientes, se puede concluir que en estos enfermos se mejoraría el pronóstico cuando cumplen adecuadamente el tratamiento con CPAP. Por lo tanto, son necesarias más

investigaciones de alto nivel de evidencia para conocer mejor el efecto de la CPAP en la insuficiencia cardíaca.



**Figura 9.** Curvas de supervivencia de dos grupos de pacientes con insuficiencia cardíaca: SAHS leve-no SAHS versus SAHS moderado-grave sin tratamiento con CPAP. Las curvas están ajustadas para fracción de eyección del ventrículo izquierdo, clase funcional de la *New York Heart Association* y edad. Modificada de Wang et al. (224)

#### 4. Arritmias

En un estudio trabajo preliminar de *Guilleminault et al.* (247), que analizó las arritmias en 400 pacientes con SAHS, se encontró que el 48% tenían arritmias cardíacas, siendo las más frecuentes la taquicardia ventricular no sostenida, los bloqueos del seno auricular y los bloqueos aurículo-ventriculares de segundo grado. Posteriormente *Becker et al.* (248) monitorizaron con Holter a 239 pacientes con SAHS grave, antes y después del tratamiento con CPAP y observaron que el porcentaje de bradicardias disminuyó significativamente después del tratamiento con CPAP. Por otro lado, también comprobaron que las bradiarritmias ocurrieron exclusivamente durante los episodios apneicos e hipopneicos y no durante los periodos de hiperventilación, evidenciando una clara relación entre las bradiarritmias y la gravedad de las apneas (248).

No obstante, la arritmia más relevante relacionada con el SAHS parece ser la fibrilación auricular. *Javaheri et al.* (185) describieron que 40 de 81 pacientes con insuficiencia cardíaca no descompensada desarrollaban trastornos respiratorios relacionados con el sueño, y que a su vez mostraban una mayor prevalencia de fibrilación auricular y de arritmias ventriculares. También objetivaron que los pacientes con un  $IAH \geq 5 \text{ h}^{-1}$  que fueron sometidos a una cirugía de revascularización coronaria tenían una mayor incidencia de fibrilación auricular post-operatoria. Por otro lado, en un trabajo con desfibriladores auriculares se apreció que cerca del 75% de los episodios de fibrilación auricular ocurren durante la noche (entre las 20 y las 8 horas), coincidiendo con el periodo de sueño (249).

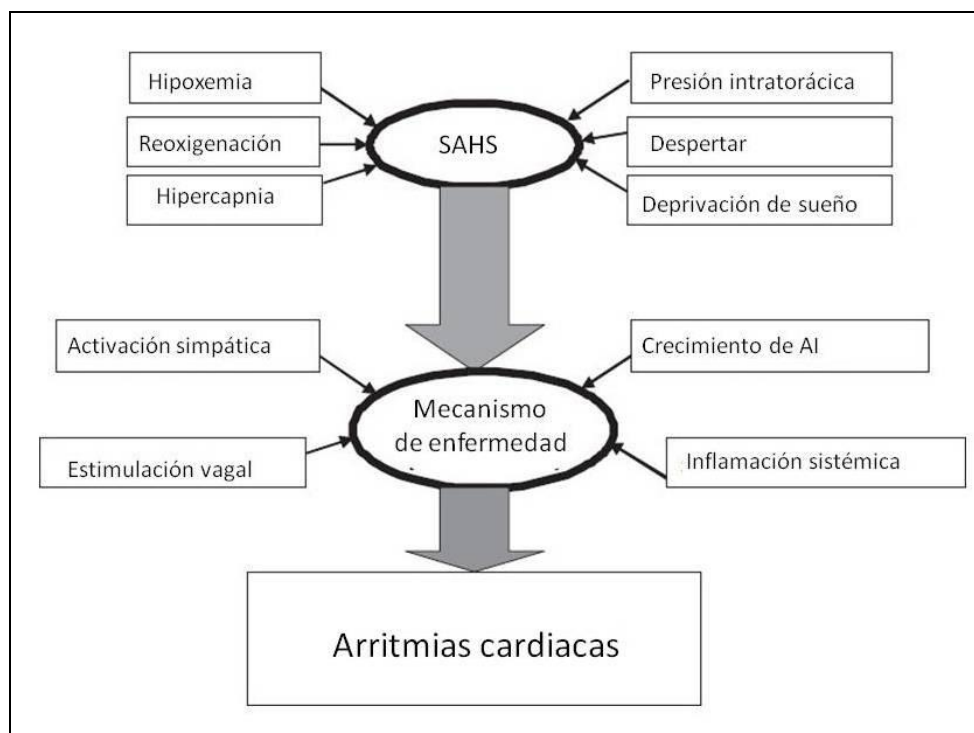
Se ha comprobado que algunos tipos de arritmias se asocian claramente con el SAHS. Las extrasístoles ventriculares y supraventriculares, las taquicardias ventriculares no sostenidas, los bloqueos del seno y los bloqueos aurículo-ventriculares de segundo grado se encuentran en el 30-50% de los pacientes con apneas obstructivas del sueño, y el número de episodios apneicos y la gravedad de la hipoxemia asociada incrementan su frecuencia (250, 251). Otras taquiarritmias, como la taquicardia supraventricular persistente, el flutter, la fibrilación auricular y las arritmias ventriculares (taquicardia ventricular persistente y no persistente), predominantemente se dan en pacientes con SAHS y enfermedad cardíaca estructural preexistente (252). *Shepard et al.* (253) mostraron que las arritmias son más comunes en los pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño que tienen hipoxemias nocturnas graves durante el periodo REM.

A su vez, la presencia de SAHS es más frecuente en pacientes con fibrilación auricular. *Gami et al.* (254) evaluaron a 151 pacientes con fibrilación auricular tratada con cardioversión eléctrica y a 312 pacientes control, sin fibrilación auricular pero con otras enfermedades cardíacas, y objetivaron que el diagnóstico de SAHS era más frecuente en el grupo con fibrilación auricular que en el grupo control con una *odds ratio* de 2,19 (IC 95% 1,40-3,42). Por otro lado, se han descrito algunos casos en los que el tratamiento con CPAP disminuyó la cantidad de arritmias de pacientes con SAHS (255). Sin embargo, aún quedan por desarrollarse proyectos prospectivos para determinar con mayor precisión la relación entre el SAHS y las arritmias.

### Fisiopatología

Aunque no se conoce el mecanismo exacto que justifica la asociación del SAHS con las arritmias, se han sugerido varias posibilidades (figura 10). El SAHS se

caracteriza por desencadenar desaturaciones repetidas y aumentar la concentración de anhídrido carbónico arterial durante el periodo de sueño. Esto se debe a que la disfunción barorrefleja (72, 256) y quimiorrefleja (72, 257) origina una activación del sistema nervioso autónomo. La hiperactividad simpática sostenida generaría un remodelado eléctrico anormal de la aurícula y crearía cierto grado de bloqueo interauricular, facilitando el desarrollo de arritmias supraventriculares, particularmente fibrilación auricular (212, 258, 259).



**Figura 10.** Representación esquemática de los principales mecanismos fisiopatológicos que favorecen el desarrollo de arritmias en el SAHS. Abreviatura: AI=aurícula izquierda. Modificada de Hersi (260)

Por otro lado, se ha observado que la asociación SAHS-fibrilación auricular también podría estar relacionada con la alteración anatómica auricular originada por la HTA (261-263). Asimismo, otro mecanismo fisiopatológico estaría relacionado con los esfuerzos ventilatorios que se dan para vencer la obstrucción de la vía aérea superior



durante las apneas. que producirían un incremento de las presiones transmural y alterarían las dimensiones de las cámaras cardíacas (264). Estos cambios estructurales podrían facilitar la presencia de arritmias del tipo de fibrilación auricular al activar los diferentes canales iónicos auriculares (265). A pesar de que el SAHS se ha asociado al crecimiento auricular izquierdo, aún quedan por realizar estudios que permitan determinar si esto podría ser la causa de la fibrilación auricular (266, 267). La contribución del estado proinflamatorio sistémico de baja intensidad al desarrollo de fibrilación auricular todavía no es bien conocida, pero probablemente también desempeñe un papel relevante.

En cuanto a las bradiarritmias, se ha postulado que estarían probablemente relacionadas con los episodios de apneas prolongadas y con la hipoxemia que se da en el SAHS. Estas alteraciones activarían el reflejo vagal cardíaco y crearían un ambiente de hiperactividad del sistema autónomo simpático que podría afectar a los vasos sanguíneos musculares, renales y del tejido esplácnico (268-270). Pese a que la respuesta vagal produce cierto grado de bradicardia, en una minoría de pacientes (cerca de un 10%) pueden desarrollarse algunas bradiarritmias como el bloqueo aurículo-ventricular y la asistolia, incluso en ausencia de alteraciones de la conducción cardíaca (247). Estas bradiarritmias ocurren sobre todo durante el sueño REM y se manifiestan acompañadas por una desaturación de oxihemoglobina (271).

### Tratamiento

En 239 pacientes con SAHS, *Becker et al.* (248) identificaron que el 7% tenían bradiarritmias, mientras que sólo un paciente continuó con las mismas una vez instaurado el tratamiento con CPAP. El hecho de que la mayoría de los pacientes también cursaban con otras enfermedades cardíacas (HTA, insuficiencia cardíaca,

hipertensión pulmonar) no permitió establecer el efecto independiente del SAHS sobre las arritmias. *Kanagala et al.* (272) demostraron que los pacientes con SAHS inadecuadamente tratados tenían un mayor número de recurrencias de fibrilación auricular (82%) después de una cardioversión satisfactoria comparados con pacientes adecuadamente tratados. Asimismo, *Harbison et al.* (255) analizaron la prevalencia de alteraciones del ritmo cardiaco en 45 pacientes con SAHS moderado-grave y evaluaron su evolución con el tratamiento con CPAP. Observaron que la CPAP mejoraba la carga arrítmica en siete de los ocho pacientes que inicialmente tenían alteraciones significativas del ritmo (fibrilación o taquicardia ventricular, ectopias ventriculares complejas o taquicardia supra ventricular de inicio reciente).

En uno de los pocos artículos con diseño de ensayo clínico, *Ryan et al.* (215) incluyeron a 18 pacientes con SAHS, disfunción sistólica y extrasístoles ventriculares que fueron aleatorizados para recibir tratamiento con CPAP o medidas higiénico-dietéticas. Aunque el tamaño muestral de este ensayo clínico y su tiempo de intervención fueron muy limitados, resultaron suficientes para comprobar que los pacientes que recibieron un mes de tratamiento con CPAP redujeron el número de extrasístoles ventriculares durante el sueño (215).

En una dirección opuesta, hace algunos años, *Garrigue et al.* (273) refirieron que la implantación de marcapasos a pacientes con SAHS lograba mejorar también la gravedad de las apneas obstructivas y centrales del sueño. Sin embargo, en trabajos posteriores, no fue posible replicar estos resultados (274, 275). Sin duda, se necesitan más estudios a gran escala para conocer el riesgo poblacional de aparición de fibrilación auricular y otras arritmias en pacientes diagnosticados de SAHS, hallar las

implicaciones pronósticas de estas arritmias y analizar cuáles serían sus mejores terapias.

## 5. Hipertensión pulmonar

Resulta conocido que durante el sueño normal se reducen la TA y la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco disminuye levemente o se mantiene sin alteraciones y las resistencias vasculares periféricas pueden aumentar, disminuir o mantenerse sin cambios (164, 276). A su vez, se ha descrito que la presión de las arterias pulmonares (PAP) tiene ciertas variaciones durante los episodios apneicos obstructivos del sueño (162, 277-279). Por otra parte, también se ha comprobado que la presión sistólica transmural de las arterias pulmonares aumenta significativamente durante un episodio de apnea (de  $28 \pm 12$  mmHg al inicio de la apnea hasta  $39 \pm 16$  mmHg al final de la misma) (280).

En el sueño no REM, tanto la PAP sistólica como la diastólica disminuyen levemente al inicio de las apneas obstructivas, se incrementan al final de las mismas y alcanzan su valor máximo en las tres o cuatro primeras respiraciones del periodo de hiperventilación post-apneica. Se tiene evidencia que la respuesta vasoconstrictora de la arteria pulmonar aumentaría a lo largo de la noche a medida que el paciente tenga desaturaciones repetidas (279). Se han sugerido tres mecanismos principales como responsables del incremento de la PAP que se ve en las apneas obstructivas del sueño: la hipoxia, los factores mecánicos desencadenados por el incremento de los esfuerzos inspiratorios y los mecanismos reflejos vasculares. Tanto *Schäffer et al.* (280) como *Marrone et al.* (281) detectaron que los cambios de la PAP durante las apneas obstructivas del sueño se asociaban de forma inversamente proporcional al grado de hipoxemia arterial. Sin embargo, en un artículo posterior, *Marrone et al.* (282) no pudieron demostrar que la oxigenoterapia nocturna mitigase el incremento medio o el post-apneico de la PAP en pacientes con SAHS.

Aún después de ajustar las desaturaciones arteriales en las diferentes etapas del sueño, los mayores picos de PAP parecen darse más durante el sueño REM que en el no REM (283, 284). Sin embargo, parece que la vasoconstricción pulmonar hipóxica no es el único factor que contribuye al incremento de la PAP durante los eventos apneicos. Se ha señalado que la mayor presión negativa intratorácica que se da en el SAHS aumentaría la postcarga ventricular izquierda e incrementaría la presión de enclavamiento en los capilares pulmonares y la PAP post-capilar (285). Asimismo, se ha sugerido que el sistema nervioso autónomo desempeña algún papel en la regulación hemodinámica pulmonar durante las apneas (277).

En modelos animales, se ha comprobado que la hipoxia intermitente repetida diariamente durante algunas horas puede originar hipertensión pulmonar, remodelado arteriolar pulmonar e hipertrofia del ventrículo derecho (286-288). Algunos estudios han encontrado que en el SAHS, la hipertensión pulmonar suele detectarse asociada a otros trastornos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la obesidad mórbida (289-292). Sin embargo, en otras series que establecieron unos criterios de inclusión más estrictos para seleccionar a los pacientes con SAHS y que excluyeron a pacientes con otras enfermedades respiratorias o cardíacas, se describió una prevalencia de hipertensión pulmonar de hasta un 20-40% (293-297).

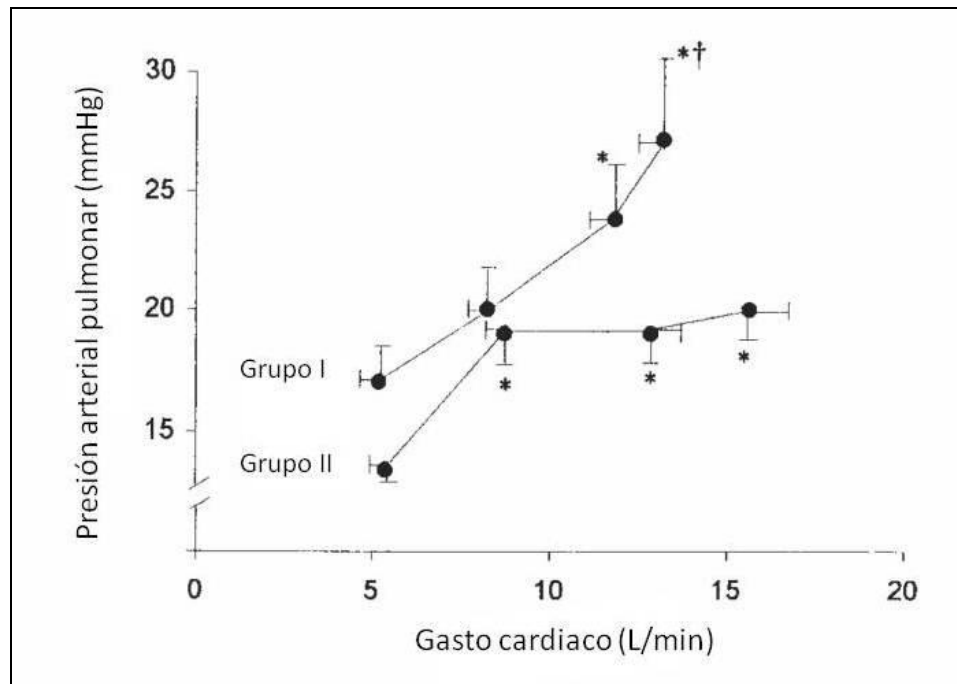
La hipertensión pulmonar estaría sobre todo asociada a los episodios apneicos y a la hipoxemia intermitente que ocurre durante el sueño (298). La elevación de la PAP en el SAHS usualmente es leve (PAP media de 20-30 mmHg) y es similar a la encontrada en los pacientes con hipertensión pulmonar y EPOC (299). En comparación con los pacientes con SAHS leve, los enfermos con SAHS grave tienen un incremento significativo en el grosor de la pared ventricular derecha (300) y una menor

contractibilidad ventricular derecha (266, 267). Sin embargo, por la información disponible hasta el momento, parece que el SAHS por si solo difícilmente originaría la dilatación cardiaca derecha y el fallo cardiaco y, se tendría más riesgo de desencadenar hipertensión pulmonar y enfermedad cardiaca derecha cuando se juntan dos entidades que originan hipoxemia como son el EPOC y el SAHS (289).

Se tienen dudas sobre cuál es el mecanismo que está detrás de la hipertensión pulmonar en los pacientes con SAHS. Algunos autores (301) han indicado que la causa se relacionaría con una hipertensión pulmonar precapilar, pero otros han sugerido que la hipertensión pulmonar sería de origen pre y postcapilar (294). *Sajkov et al.* (297) evaluaron el comportamiento hemodinámico de la vasculatura pulmonar en 32 pacientes con SAHS y sin patología respiratoria. Se usó la ecocardiografía con *Doppler* para medir la PAP y el gasto cardiaco y se administraron tres niveles distintos de oxígeno inspirado, utilizando una perfusión de dobutamina para incrementar el flujo sanguíneo pulmonar. Once de los 32 pacientes evaluados presentaban inicialmente hipertensión pulmonar, Estos sujetos mostraron una mayor respuesta presora de la arteria pulmonar a la hipoxia y un superior incremento de la PAP al elevar el flujo sanguíneo pulmonar (figura 11). Esto sugería que la circulación pulmonar se encontraría “remodelada” en los pacientes que inicialmente cursan con hipertensión pulmonar.

Por otro lado, la desaturación intermitente que sufren los pacientes con SAHS se ha asociado a la disfunción endotelial en la circulación sistémica (74, 122). Sin embargo, también se ha encontrado que existiría una anormalidad a nivel de la producción del óxido nítrico endotelial en la circulación pulmonar de los pacientes con SAHS (302), lo que también podría contribuir al incremento del tono del músculo liso de la vasculatura pulmonar y a su remodelamiento. Por último, el incremento del

hematocrito observado en los pacientes con SAHS grave podría favorecer el desarrollo de hipertensión pulmonar (279).



**Figura 11.** Respuesta hemodinámica pulmonar a la perfusión de dopamina en pacientes con SAHS y presión media en la arteria pulmonar (PAP)  $\geq 20$  mmHg (grupo I) o menor de 20 mmHg (grupo II). Modificada de Sajkov et al. (297)

Aunque el efecto de la CPAP sobre la hipertensión pulmonar en el SAHS no ha sido suficientemente valorado, en algunos trabajos se ha descrito una mejoría significativa de la PAP (293, 298). *Arias et al.* (303) incluyeron a 23 pacientes diagnosticados con SAHS y a 10 sujetos control. De forma aleatorizada, los pacientes con SAHS fueron tratados durante 12 semanas de forma cruzada con CPAP o con placebo (CPAP sham). La presión sistólica de la arteria pulmonar fue mayor en los pacientes con SAHS que en los sujetos control. Además, el tratamiento con CPAP mejoró los valores de la presión sistólica de la arteria pulmonar y esto fue más llamativo en los que tenían mayores niveles de presión arterial sistólica pulmonar y en los que cursaban con disfunción diastólica.

## **B. SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

### **1. Evidencias epidemiológicas**

Desde 1900, las enfermedades cardiovasculares han sido la principal causa de muerte, superadas únicamente por la epidemia de influenza del año 1918. Entre los trastornos cardiovasculares, la cardiopatía isquémica constituye un problema de salud pública mundial y es la principal causa de muerte en muchos países. Diversos estudios refieren que los pacientes con SAHS tienen un mayor número de lesiones coronarias que los sujetos control. *Sorajja et al.* (304) observaron que el 67% de los pacientes con SAHS tenían calcificaciones coronarias identificadas por tomografía computarizada, mientras que ello sólo sucedía en el 31% de los sujetos sin apneas. En otros trabajos, asimismo, se ha identificado una relación entre la enfermedad coronaria y el SAHS (305-309). *Shahar et al.* (222) utilizaron datos de 6.424 personas extraídas de la población general y monitorizadas desde 1994 en el *Sleep Heart Health Study* y comprobaron que el riesgo de cardiopatía isquémica estaba asociado con la distribución en cuartiles de la gravedad del IAH, siendo mayor en los que tenían un IAH ubicado en el cuarto cuartil ( $\text{IAH} > 11 \text{ h}^{-1}$ ). Posteriormente, *Gottlieb et al.* (310) incluyeron a 1.927 hombres y 2.495 mujeres del *Sleep Heart Health Study* sin enfermedad coronaria, y tras un seguimiento de 9 años encontraron que el SAHS se comportaba como un factor riesgo para la enfermedad coronaria (agrupando infarto miocárdico, revascularización coronaria y muerte por enfermedad coronaria) sólo en el grupo de hombres menores de 70 años y no en los mayores de esta edad ni en mujeres. Igualmente, apreciaron que los hombres con edades comprendidas entre los 40-70 años y con un  $\text{IAH} \geq 30 \text{ h}^{-1}$  tenían



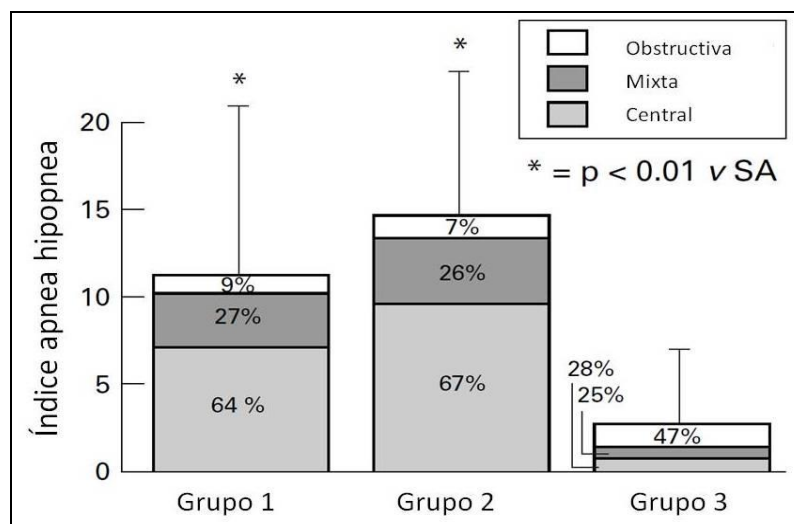
68% más riesgo de desarrollar una enfermedad coronaria que los que tenían un IAH  $<5$  h<sup>-1</sup>.

## **2. Asociación clínica entre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño y la cardiopatía isquémica**

En un trabajo pionero, *D'Alessandro et al.* (306), tras analizar prospectivamente a 50 pacientes con infarto agudo miocárdico (IAM) y 100 sujetos control, vieron que los roncadors diarios tenían un riesgo cuatro veces mayor de padecer un IAM que los no roncadors (*odds ratio* 4,40, IC95%: 1,11-17,98). Sin embargo, no resulta posible generalizar estos datos, debido a que no hicieron poligrafías o polisomnografías para descartar apneas o hipopneas durante el sueño.

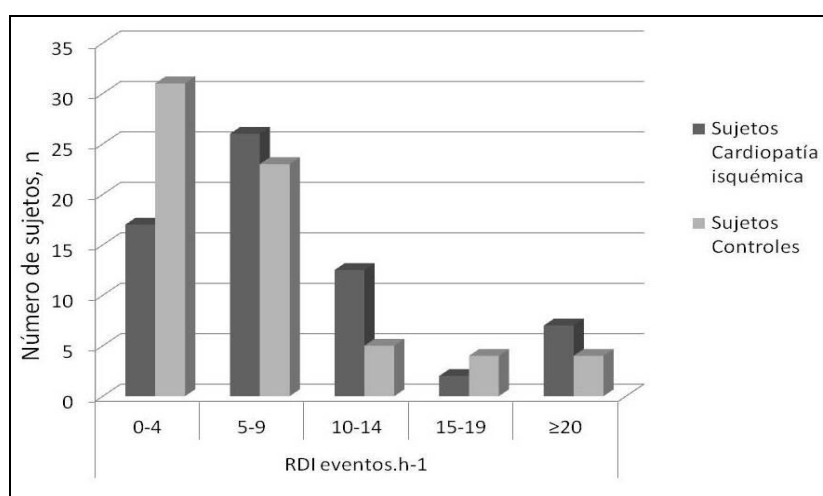
De forma más específica, varios autores (307, 308, 311, 312) han evaluado la relación entre la cardiopatía isquémica crónica y los trastornos respiratorios durante el sueño. *Moore et al.* (308) seleccionaron a 102 mujeres con enfermedad coronaria y a 55 sujetos control, observando que las enfermas tenían un IAH mayor que el grupo control (IAH  $\geq 5$  h<sup>-1</sup>: 54% vs. 20%,  $p < 0,0001$ ; IAH  $\geq 10$  h<sup>-1</sup>: 31% vs. 18%,  $p < 0,05$ , respectivamente). Asimismo, encontraron que las apneas del sueño (definidas por un IAH  $\geq 5$  h<sup>-1</sup>) multiplicaban por cuatro el riesgo de tener enfermedad coronaria (*odds ratio* 4,1; IC95%: 1,7-9,7;  $p < 0,01$ ). También este grupo de investigadores efectuaron un estudio similar en una población masculina y apreciaron resultados similares, detectando que el 37% de los pacientes con enfermedad coronaria tenían un IAH  $\geq 10$  h<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ). A su vez, comprobaron que tanto un IAH  $\geq 12$  h<sup>-1</sup> como un índice de desaturación (ID)  $\geq 7$  h<sup>-1</sup> se asociaba con la presencia de enfermedad coronaria (*odds ratio* 3,6; IC95%: 1,1-12,1;  $p < 0,05$ ; *odds ratio* 4,5; IC95%: 1,2-17,8;  $p < 0,05$ , respectivamente) (307). En ambos estudios, se usaron solamente evaluaciones y exploraciones clínicas para descartar enfermedad coronaria en el grupo control lo que podría causar un sesgo en la selección de pacientes. Igualmente, no se diferenciaron las

apneas centrales de las obstructivas, lo que no permitió definir si los eventos respiratorios se comportaban como una causa de la cardiopatía isquémica o consecuencia de la misma. Por esta razón, *Moruzzi et al.* (311) trataron de definir el tipo de evento que prevalecía en la cardiopatía isquémica crónica y aguda. Llevaron a cabo registros polisomnográficos a tres grupos de sujetos con cardiopatía isquémica: inmediatamente después de un IAM (grupo 1), con angina inestable (grupo 2) y con angina estable (grupo 3) y observaron un mayor IAH en los grupos 1 y 2 con respecto al grupo 3 ( $11,1 \pm 19,4 \text{ h}^{-1}$ ,  $14,7 \pm 20,5 \text{ h}^{-1}$  y  $2,8 \pm 6,4 \text{ h}^{-1}$ , respectivamente;  $p < 0,01$ ). Además, identificaron una mayor prevalencia de apneas centrales en los grupos 1 y 2 con respecto a los pacientes con angina estable (figura 12). Esto podría significar que la inestabilidad coronaria aguda se encontraría relacionada sobre todo con eventos respiratorios centrales o mixtos, lo que podría ser debido a la inhibición del centro respiratorio por la hiperactividad simpática.



**Figura 12.** Trastornos respiratorios durante el sueño en distintos grupos de pacientes con cardiopatía isquémica. Grupo 1: post-infarto agudo de miocardio, grupo 2: angina inestable, grupo 3: angina estable. Abreviatura: SA=angina estable. Modificada de Moruzzi et al. (311)

Tanto los estudios de *Moore et al.* (307, 308) como el de *Moruzzi et al.* (311) fueron realizados con un inapropiado control de diversos factores de confusión. Por esta razón *Peker et al.* (312) diseñaron un estudio ajustado para varios factores de riesgo cardiaco como la HTA, la hipercolesterolemia, la diabetes y el tabaquismo. Tras hacer poligrafías respiratorias a 62 pacientes (44 varones) ingresados por angina o IAM y a 62 pacientes control (pareados por edad, sexo e índice de masa corporal) sin enfermedad coronaria, diagnosticaron SAHS ( $IAH \geq 10 \text{ h}^{-1}$ ) en 19 pacientes del grupo de casos y en 8 del grupo control ( $p=0,017$ ) (figura 13). En el análisis de regresión logística múltiple, el tabaquismo, la diabetes y el SAHS se asociaron de manera independiente con la enfermedad coronaria. Entre las defectos de este trabajo se señalan que solamente se utilizó la exploración clínica y el electrocardiograma para descartar cardiopatía en el grupo control, la alta proporción de hipercolesterolemia en ambos grupos ( $> 80\%$  de los pacientes), el uso de poligrafía respiratoria en lugar de polisomnografía, el alto porcentaje de tabaquismo en el grupo de pacientes control, la falta de identificación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y, por último, la considerable demora entre el evento cardiaco y el registro del sueño (4-12 meses).



**Figura 13:** Distribución del índice de trastornos respiratorios durante el sueño (RDI) en pacientes con enfermedad coronaria y en sujetos sanos. Modificada de Peker et al. (312)

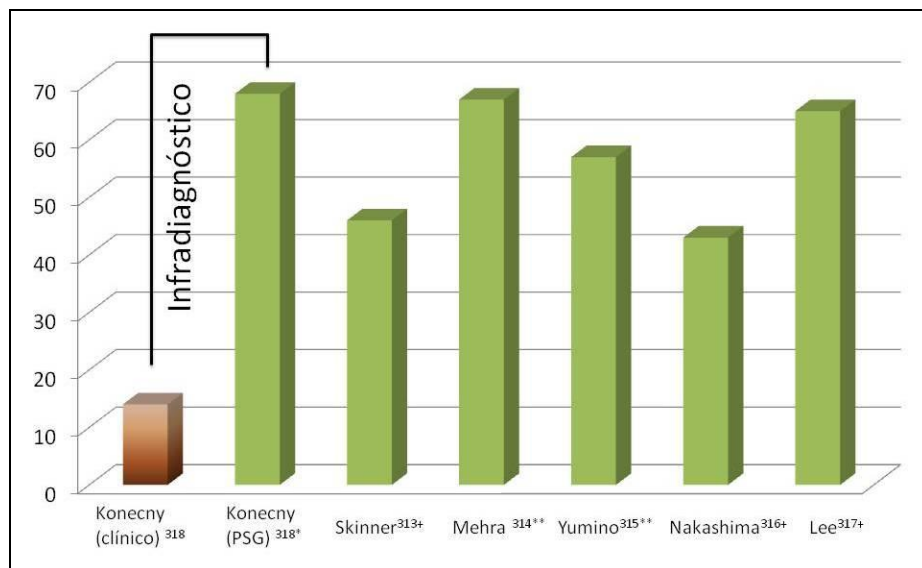
Si bien parece que el SAHS es frecuente en los pacientes que ingresan en una unidad coronaria, no se recomienda buscarlo en la fase aguda de la enfermedad cardíaca. Esto se demostró en un trabajo de pacientes ingresados en una unidad coronaria por IAM, angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva a los que se hizo una poligrafía durante su estancia en la unidad coronaria y otra a las seis semanas del alta hospitalaria. Comprobaron que más del 50% de los pacientes tenían un IAH  $\geq 15$  h<sup>-1</sup> en la primera poligrafía, mientras que en el segundo estudio sólo sucedía en el 25%. Al parecer la posición supina, en la que habitualmente están colocados estos pacientes en las unidades coronarias, habría contribuido a los falsos diagnósticos de SAHS durante el primer estudio (313). Por otro lado, no se ha verificado que los cuestionarios de cribado de trastornos respiratorios durante el sueño tengan utilidad en los pacientes ingresados en una unidad coronaria, encontrando una baja probabilidad pre-test del cuestionario de Cleveland (67%). De igual manera, el diagnóstico precoz del SAHS en una unidad coronaria no se asociaba a un mayor riesgo de reingresos en los siguientes seis meses (314).

El SAHS también podría repercutir en la evolución de los procedimientos de intervención coronaria, asociándose a una mayor tasa de reestenosis binaria y afectando a la recuperación de la FEVI (315). *Nakashima et al.* (316) detectaron que el 43% de los pacientes ingresados por un evento cardíaco agudo tenían un IAH  $\geq 15$  h<sup>-1</sup> y que la mejoría de la función ventricular tras el cateterismo fue menor con respecto a los pacientes que tenían un IAH  $< 15$  h<sup>-1</sup> ( $-0,3 \pm 9,6$  vs.  $7,4 \pm 7,2\%$ ,  $p < 0,001$ ).

El estado de hipercoagulabilidad en el SAHS también podría relacionarse con la formación de microtrombos coronarios y con la afectación de la perfusión microvascular cardíaca. *Lee et al.* (317) valoraron la microcirculación cardíaca en 105

pacientes que sufrieron un IAM. Efectuaron poligrafías respiratorias de dos a cinco días después del cateterismo cardiaco y hallaron un IAH  $>15 \text{ h}^{-1}$  en el 65,7% de los pacientes. Al comparar ambos grupos (IAH  $\leq 15 \text{ h}^{-1}$  vs. IAH  $>15 \text{ h}^{-1}$ ), no encontraron diferencias en los diferentes signos que evaluaban la alteración de la perfusión microvascular cardiaca. Por otra parte, normalmente los pacientes con SAHS tienen signos electrocardiográficos de isquemia cardiaca durante el sueño, lo que se ha asociado a una mayor tolerancia a bajos flujos coronarios.

A pesar de que se ha señalado que los pacientes con IAM tendrían una elevada prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño, existiendo un importante infradiagnóstico en esta población, *Konecny et al.* (318) observaron que sólo se sospechaba SAHS en el 12% de los pacientes ingresados por un IAM. Sin embargo, cuando se les hizo una polisomnografía se encontró que el 70% tenían un IAH  $>5 \text{ h}^{-1}$  y el 41% un IAH  $>15 \text{ h}^{-1}$  (figura 14).



**Figura 14.** Prevalencia del SAHS en distintos estudios que incluyeron a pacientes con cardiopatía isquémica aguda. El punto de corte del IAH fue de  $\geq 5 \text{ h}^{-1(*)}$ ,  $\geq 10 \text{ h}^{-1(**)}$  y  $\geq 15 \text{ h}^{-1(+)}$ . Abreviatura: PSG=polisomnografía. Modificada de Konecny et al. (318)

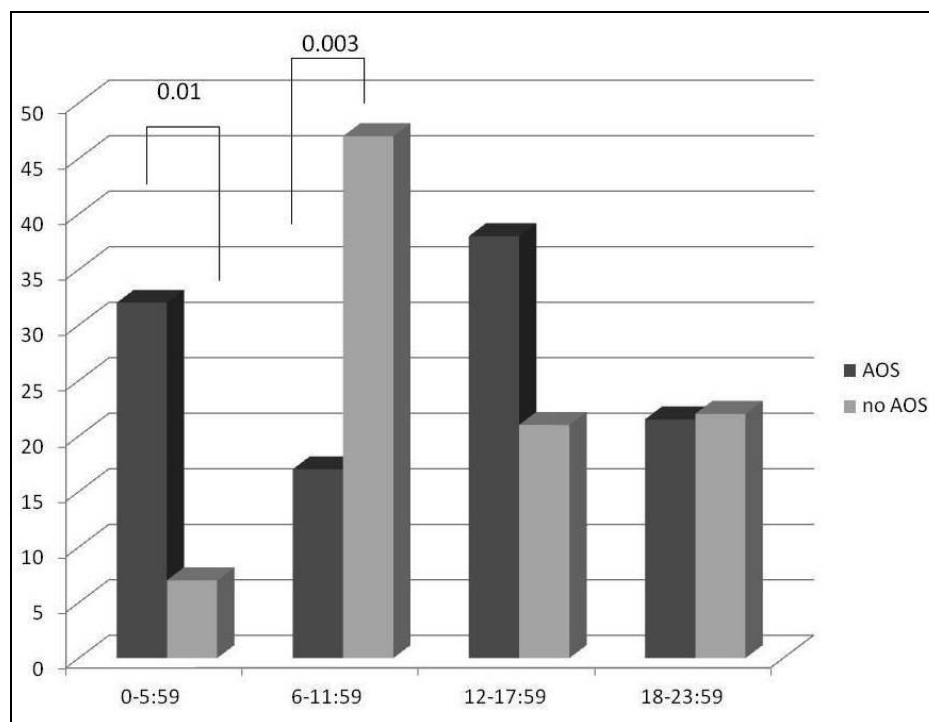
Se ha sugerido que algunos factores podrían influir en la prevalencia del SAHS en la enfermedad coronaria aguda. Por un lado, no siempre se han descartado algunas condiciones que favorecen los trastornos respiratorios durante el sueño tales como el tratamiento con narcóticos o sedantes, el bajo nivel de conciencia, el alcoholismo, la EPOC y las enfermedades cerebrovasculares. Por otro lado, algunas investigaciones no han controlado el efecto de la posición corporal sobre el SAHS, dado que los pacientes ingresados en una unidad coronaria tienden a estar en decúbito supino, lo que incrementa los eventos respiratorios (319).

A los diferentes resultados obtenidos, también podría contribuir que algunos trabajos utilizaron la poligrafía (313-315, 317) y otros la polisomnografía como método diagnóstico (316, 318). Las definiciones de los eventos respiratorios tampoco han sido homogéneas en todos los estudios. Así, *Lee et al.* (317) estimaron la existencia de hipopneas cuando la saturación de oxígeno caía por lo menos un 3%, mientras que *Yumino et al.*(315) y *Nakashima et al.*(316) las consideraron cuando la caída de la saturación de oxígeno era igual o mayor del 4%.

El momento en que se lleva a cabo el registro de sueño también puede influir en los resultados obtenidos. *Tsukamoto y Ohara* (320) vieron que el IAH, registrado con polisomnografías, disminuía significativamente entre la fase aguda (día 3-5) y la fase crónica (día 14) del IAM ( $13,26 \pm 11,30$  vs.  $6,97 \pm 5,67$ , respectivamente). Sin embargo, otros autores (313) no encontraron diferencias significativas al comparar variables poligráficas entre la fase aguda y una fase posterior al evento agudo (a las seis semanas), con excepción de los eventos respiratorios en posición supina. *Bahamman et al.* (319) también detectaron resultados similares, aunque observaron cierto empeoramiento en el índice de apneas centrales y en la duración de las mismas. Un

estudio interesante fue llevado por *Schiza et al.* (321) que efectuaron polisomnografías en la fase aguda, al mes y a los seis meses de un IAM en 22 pacientes. Señalaron una mejoría en diferentes parámetros, como el tiempo total de sueño, la eficiencia del sueño, el sueño de ondas lentas y el sueño REM, lo que indicaría una mejoría en la calidad del sueño en los meses sucesivos a un evento cardiaco. Por otro lado no evidenciaron diferencias en el IAH y en el ID entre el registro inicial y el del mes del evento cardiaco.

Al parecer, las AOS podrían estar implicadas en la variación de la clásica presentación matutina de IAM. *Kuniyoshi et al.* (322) hallaron en un grupo de 92 pacientes con IAM que el evento cardiaco se daba entre las 12 am y las 6 am en el 32% de los que tenían AOS y en el 7% de los que no las presentaban ( $p=0,01$ ) (figura 15).



**Figura 15.** Patrón diurno-nocturno de los infartos agudos de miocardio divididos en intervalos de 6 horas. Abreviatura: AOS=apneas obstructivas del sueño. Modificada de Kuniyoshi et al. (322)



### **3. Posibles mecanismos patogénicos**

#### **Cambios hemodinámicos e hipertensión arterial**

La HTA, la dislipemia, la aterosclerosis y distintas enfermedades metabólicas, como la diabetes y la intolerancia a la glucosa, son reconocidos factores de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica. Las AOS también se han asociado a distintas enfermedades cardiovasculares (HTA, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca). Se ha observado que las AOS someten al sistema cardiovascular a una hiperactividad simpática y a una hipoxia intermitente, que junto a la mayor presión intratorácica negativa ocasionada, incrementarían las tensiones de la pared ventricular izquierda y reducirían el volumen latido (224). La hiperactividad simpática de los pacientes con SAHS ha sido valorada al apreciar una mayor actividad muscular simpática y unos niveles más altos de catecolaminas plasmáticas y urinarias (112-114). La disminución de la actividad barorefleja y de la actividad parasimpática de estos pacientes ocasionaría un desequilibrio simpático/parasimpático que aumentaría la resistencia arterial periférica y favorecería el desarrollo de HTA (117). Asimismo, usando modelos animales, *Brooks et al.* (111) comprobaron que la hipoxia intermitente era un factor determinante en la generación de HTA. Probablemente la hipoxia intermitente crónica favorecería la aparición de cambios en el eje renina-angiotensina, en el sistema de la endotelina y también en la estimulación de los quimiorreceptores periféricos, lo que también ocasiona hiperactividad simpática (71). La disfunción endotelial se ha relacionado, en los pacientes con SAHS, a niveles más bajos de óxido nítrico. De hecho, en modelos animales se ha apreciado que la hipoxia intermitente crónica se relaciona con una mayor frecuencia de HTA y mayores niveles plasmáticos de endotelina-1 (323).

Las alteraciones hemodinámicas que origina la HTA podrían causar un remodelado hipertrófico y eutrófico de las paredes vasculares (324). Se ha señalado que un marcador precoz de este remodelado es el incremento del grosor de las capas media e íntima de las arterias carotideas, que en algunos pacientes mejoraría con el tratamiento con CPAP (205). Asimismo, la hipoxia intermitente se ha asociado también con este remodelado en modelos animales (325), lo que sugiere que la hipoxia intermitente podría contribuir al remodelado vascular en el SAHS. A su vez una mayor contracción arteriolar originada por un incremento en la liberación de endotelial secundaria a la hipoxia, también podría potenciar esta vía.

#### Función endotelial

La hipoxia intermitente crónica originada por las apneas e hipopneas durante el sueño puede alterar la función del endotelio vascular. La producción de óxido nítrico depende de las cifras de oxígeno, por lo que la hipoxia parece reducir su síntesis. Por otro lado, se ha descrito cierto grado de disfunción del endotelio microvascular en pacientes con SAHS (74). *El Solh et al.* (340) pusieron de manifiesto que el número de células endoteliales apoptóticas circulantes está elevado en los pacientes con apneas obstructivas en comparación con sujetos control y que estos niveles se asocian con la gravedad de la hipoxia. Asimismo, no sólo está incrementada la apoptosis de las células endoteliales, sino que también su capacidad reparadora, como lo sugiere el menor número de células progenitoras circulantes en estos pacientes. Es probable que estos cambios funcionales y estructurales del endotelio vascular ya estén antes de la aparición de los episodios isquémicos agudos en los pacientes con SAHS y aumenten la susceptibilidad a los efectos negativos de la isquemia-reperfusión.

### Aterosclerosis

La repetición de episodios de apnea-hipopnea obstructiva favorece el desarrollo precoz de aterosclerosis, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular. Estos pacientes tienen de forma temprana un incremento del grosor de la capa íntima-media de las arterias carótidas, que ha sido relacionado con las desaturaciones nocturnas (204). De forma contraria, los cambios precoces en las paredes arteriales se asocian fundamentalmente con el IAH (326).

Son varios los mecanismos por los que el SAHS promueve el desarrollo de aterosclerosis: metabólicos, oxidativos e inflamatorios. Resulta conocido que algunos trastornos metabólicos, como la dislipemia, la intolerancia a hidratos de carbono, la diabetes o la obesidad, se relacionan con la aterosclerosis. A su vez, cada vez es más evidente la asociación del SAHS con una peor tolerancia a la glucosa, una mayor resistencia a la insulina y una mayor prevalencia de diabetes tipo 2, independientemente de la obesidad (176). En modelos animales, se ha verificado que la hipoxia intermitente y la resistencia a la leptina participan en la patogénesis de la intolerancia a la glucosa. Por otro lado, la leptina parece contribuir a la disfunción endotelial, estimular la producción de citocinas inflamatorias y promover la agregación plaquetaria y el estrés oxidativo (327, 328). Al parecer, la hipoxia intermitente modula la liberación de leptina, encontrándose niveles más altos en pacientes con SAHS, que se reducen después del tratamiento con CPAP (329). Otra adipocina que interviene en la formación de aterosclerosis es la adiponectina. Esta citocina tiene efectos antiaterogénicos y se ha descrito que en pacientes con apneas-hipopneas, sus niveles están disminuidos, independientemente de la obesidad (330, 331). Todos estos datos indican que existe una activación importante del tejido adiposo en el SAHS, probablemente en respuesta a

diferentes efectos directos e indirectos de la hipoxia intermitente, que contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis.

Los pacientes con SAHS también cursan con diversas alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Tienen elevados niveles séricos de colesterol y de triglicéridos y valores reducidos de lipoproteínas de alta densidad (332, 333). En modelos animales, se ha visto que la hipoxia intermitente facilita la hiperlipemia a través de la peroxidación de lípidos (334, 335). Sin embargo, para la formación de las placas ateroscleróticas también resulta necesaria una dieta rica en colesterol, ya que únicamente la exposición a una hipoxia intermitente crónica (10-12 semanas) no parece suficiente (334).

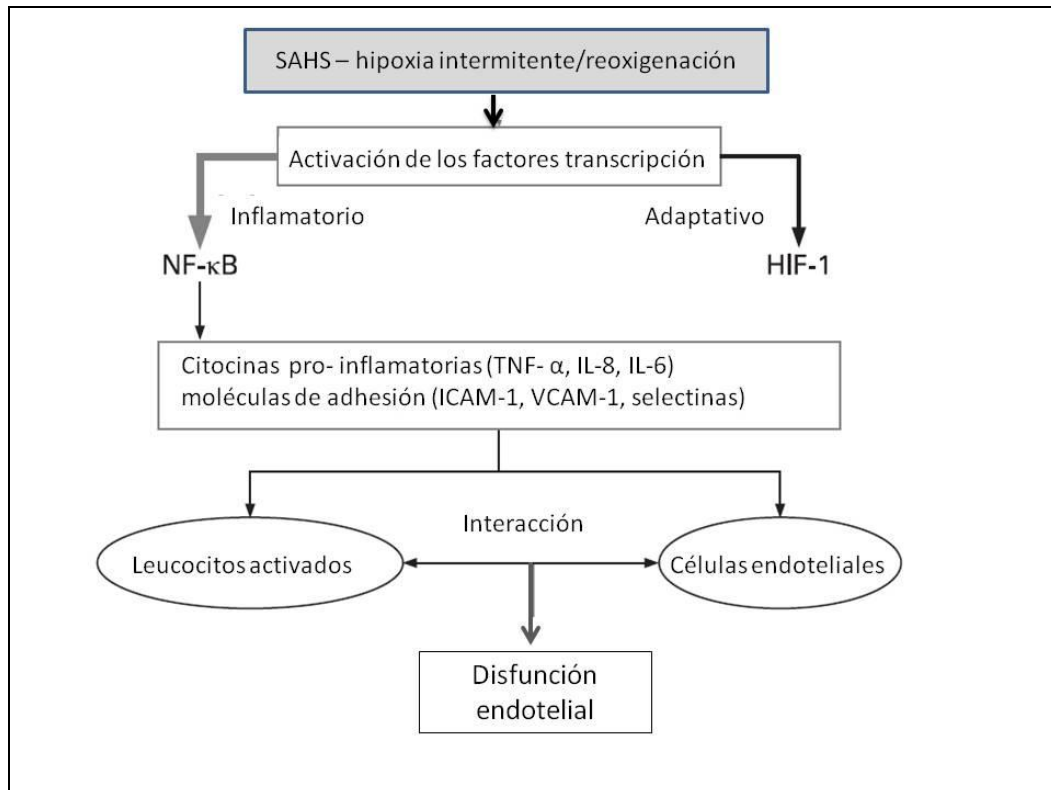
Por último, también se reconoce que diferentes mecanismos inflamatorios intervienen en todas las fases de formación de la placa aterosclerótica. La inflamación sistémica que tiene lugar en los vasos sanguíneos se da como respuesta a una lesión endotelial y a la peroxidación lipídica, potenciándose mediante la liberación de mediadores inflamatorios como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8, proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 y diferentes factores de adhesión, entre los que destaca la molécula de adhesión intercelular-1. Todos estos marcadores facilitan el reclutamiento de macrófagos y de células grasas, así como la formación de un ambiente lipídico que, junto a la liberación de colágeno, contribuye al daño de la pared arterial (336). Un importante número de trabajos han indicado que la inflamación sistémica participa activamente en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular en el SAHS (337-339). De igual forma, se ha descrito que ciertas moléculas de adhesión celular están asociadas a la gravedad del SAHS (340).

La PCR podría ser otro factor que relaciona al SAHS con la inflamación sistémica. En algunos estudios, se ha detectado que los niveles séricos de esta proteína se asocian con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, la obesidad ha sido un factor de confusión a la hora de evaluar su asociación con los trastornos del sueño. Si bien en el trabajo de *Yao et al.* (341) observaron que la PCR se asociaba con el SAHS tras evaluar a 316 sujetos, esto no ocurrió en el *Wisconsin Sleep Cohort Study*, que incluyó a 907 sujetos (342). Un posible sesgo del estudio de *Yao et al.* (341) proviene del diagnóstico de SAHS basado únicamente en la pulsioximetría nocturna.

En la formación de las placas ateroscleróticas también participan diferentes células sanguíneas, puesto que existe un mayor acúmulo de leucocitos y una mayor activación de monocitos y linfocitos. En modelos animales, se ha evidenciado que las apneas obstructivas facilitan la adhesión de los leucocitos al endotelio (343). Asimismo, en pacientes con SAHS, se han referido niveles elevados de algunas moléculas de adhesión (CD15, CD11c), que disminuyen con la CPAP. Al parecer, estos neutrófilos activados incrementan la producción de selectinas y de ROS, lo que facilita el reclutamiento de más leucocitos y agrava la lesión endotelial (344, 345).

El mecanismo básico que relaciona este proceso inflamatorio con el SAHS aún no está totalmente claro, pero al parecer la hipoxia intermitente participa activamente en este aspecto. Se ha comprobado que la hipoxia intermitente facilita el desarrollo de aterosclerosis en modelos animales (203). Análisis de señalización intracelular han demostrado que la hipoxia intermitente estimula preferentemente las vías inflamatorias mediadas por el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) (338). Este factor de transducción tiene gran importancia en la regulación del sistema inmune innato y en la respuesta inflamatoria, ya que regula la generación de marcadores inflamatorios sistémicos como

son el TNF- $\alpha$  y la IL-8. La activación del NF- $\kappa$ B durante los episodios de hipoxia intermitente parece ser dependiente de la kinasa mitógeno-activada p38 (MAPK) (346). A su vez, la hipoxia intermitente crónica también activa la liberación del factor inducido por la hipoxia (HIF)-1 (347,348) pero aún queda por precisar cuál es el evento inicial que ocurre tras la exposición a la hipoxia intermitente (figura 16).



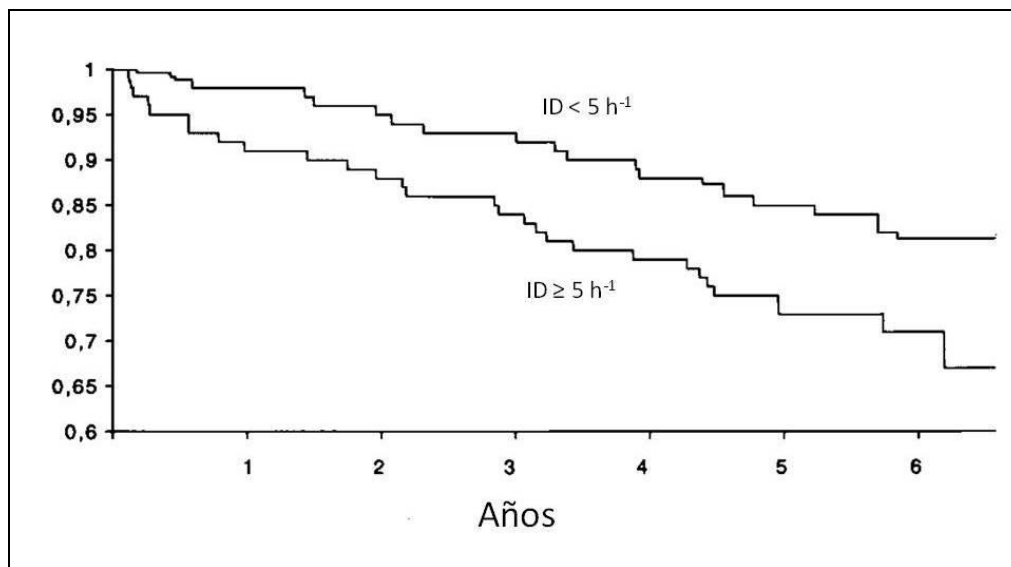
**Figura 16.** Activación selectiva de las vías inflamatorias por la hipoxia intermitente. Abreviaturas: HIF-1=factor inducido por la hipoxia-1; ICAM-1=molécula de adhesión intercelular; IL-6=interleucina 6; IL-8=interleucina 8; NF- $\kappa$ B=factor nuclear kappa-B; SAHS=síndrome de apneas-hipopneas del sueño; TNF- $\alpha$ =factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; VCAM-1=molécula de adhesión vascular-1. Modificada de Ryan et al. (349)

#### **4. Valor pronóstico del SAHS en pacientes con cardiopatía isquémica**

Existen algunos trabajos que han investigado el impacto del SAHS en la mortalidad cardiovascular de pacientes con cardiopatía isquémica crónica. *Peker et al.* (350) hicieron poligrafías respiratorias a 62 pacientes, entre 4 y 21 meses después de su ingreso en una unidad intensiva por un episodio isquémico. Tras cinco años de seguimiento, comprobaron que la mortalidad cardiovascular fue mayor en el grupo con SAHS ( $p = 0,0018$ ) y que el IDR era un factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular. Entre las limitaciones de este trabajo se señalaron que los grupos no eran del todo homogéneos, ya que el grupo con SAHS tenía una edad media mayor con respecto al grupo sin SAHS ( $73,4 \pm 9,1$  vs.  $66,5 \pm 9,8$ ;  $p = 0,016$ ). Otro probable sesgo de información es que consideraron como patológico un IDR  $\geq 10 \text{ h}^{-1}$ , lo que podría explicar la baja prevalencia de SAHS en esta población (27%). Además, se hizo el diagnóstico de SAHS mediante poligrafías respiratorias, lo que podría infraestimar el IDR y la prevalencia de la enfermedad. También llama la atención que no detectasen otros factores de riesgo, como la HTA, el tabaquismo, la diabetes o el sobrepeso, que son ampliamente reconocidos.

Al parecer, el SAHS no sólo se asocia con una mayor mortalidad en pacientes ingresados por cardiopatía isquémica aguda, sino que también incrementa el riesgo en pacientes con coronariopatía crónica. Así, *Moore et al.* (351) siguieron durante cinco años la evolución de 408 pacientes con diagnóstico de coronariopatía y registraron la aparición de un evento mayor (muerte por cualquier causa, IAM, ictus, ataque isquémico transitorio). Evidenciaron que los pacientes con un IAH  $\geq 10 \text{ h}^{-1}$  y con un  $ID \geq 5 \text{ h}^{-1}$  tuvieron un incremento del 62% y del 70% de estos eventos, respectivamente. En su modelo multivariante, un  $ID \geq 5 \text{ h}^{-1}$ , la diabetes y el fallo ventricular se asociaban significativamente con la aparición de eventos mayores, pero no el IAH  $\geq 10 \text{ h}^{-1}$  (figura

17). En contradicción con los datos previos, *Hagenah et al.* (352) no demostraron que el SAHS se asocie a una mayor mortalidad de pacientes con cardiopatía coronaria. Estos autores (352) hicieron un seguimiento de 10 años de 50 pacientes (25 por cada grupo) y usaron polisomnografías para detectar la presencia de SAHS. Sin embargo, una probable limitación de su investigación fue que el grupo sin SAHS tenía una mayor gravedad de las lesiones coronarias, con respecto al grupo con SAHS.



**Figura 17.** Supervivencia acumulada libre de un evento mayor (muerte, infarto de miocardio, ictus, accidente isquémico transitorio) en pacientes con cardiopatía isquémica crónica según su índice de desaturación (ID). Modificada de Mooe et al. (351)

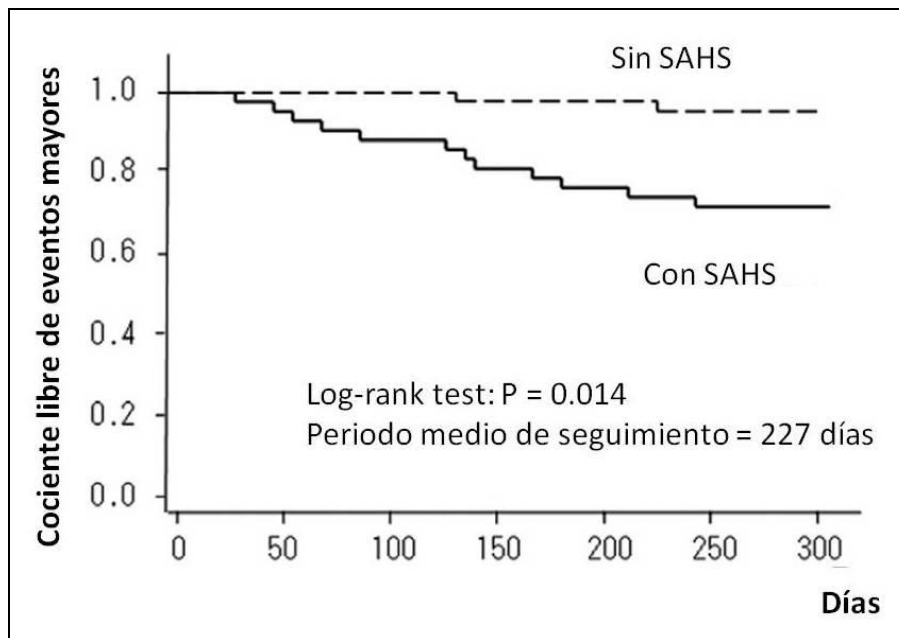
En pacientes con infarto agudo de miocardio, se ha comprobado que la perfusión del tejido miocárdico inmediatamente después de la angioplastia determina su evolución clínica y la recuperación de la función ventricular (353). *Lee et al.* (317) practicaron poligrafías respiratorias dos a cinco días después de un cateterismo cardiaco a 105 pacientes con IAM y no apreciaron diferencias significativas entre los grupos con y sin SAHS en los indicadores de microperfusión vascular: corrección del segmento ST <70%, *blush* miocárdico (patrón de tinción miocárdica “en vidrio deslustrado” por



penetración del contraste yodado en los capilares) grados 0-1 ó puntuación corregida de la trombólisis en el infarto miocárdico (*corrected Thrombolysis in Myocardial Infarction* [TIMI]) >28. Sin embargo, *Nakashima et al.* (354) obtuvieron unos resultados diferentes al comprobar que el SAHS es un factor de riesgo independiente de mala perfusión coronaria tras una angioplastia por IAM. Estos autores (354) usaron técnicas de *Doppler* para medir los patrones de velocidad de flujo coronario y hallaron que tanto el flujo sistólico retrógrado como una mejoría del segmento ST <50% fueron peores en los pacientes con SAHS. Las diferencias en los resultados de estos dos estudios pueden ser atribuidas a las distintas técnicas empleadas para medir la perfusión miocárdica. Además, las polisomnografías se efectuaron en diferentes momentos en cada estudio (a las 44 del ingreso por *Lee et al.* (317) y entre 7-14 días del ingreso por *Nakashima et al.* (354) y se ha señalado que el tiempo entre el ingreso y el estudio polisomnográfico podría condicionar la selección de pacientes (313). También se ha comprobado que la recuperación de la función del ventrículo izquierdo tras una angioplastia por un IAM es peor en los pacientes con SAHS (316).

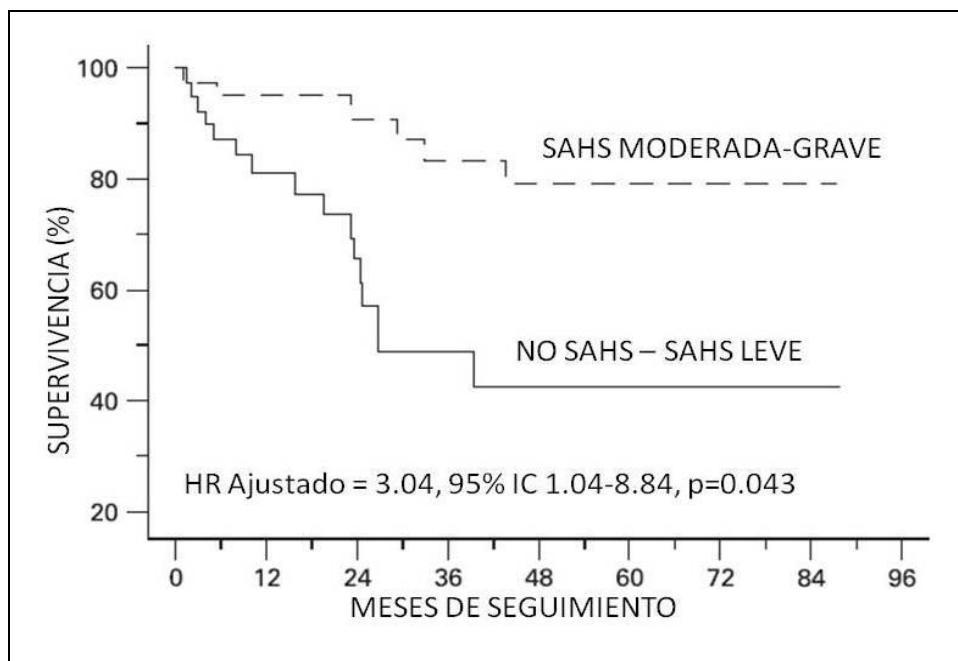
*Yumino et al.* (315) analizaron poligrafías respiratorias a 89 pacientes con síndrome coronario agudo (53 con IAM y 36 con angina inestable) una a dos semanas después de la angioplastia, repitiendo el cateterismo a los seis meses. Comprobaron que los pacientes con SAHS tuvieron una mayor incidencia de eventos mayores (muerte por cardiopatía, nuevo IAM, necesidad de revascularización del vaso coronario afectado) (23,5% vs 5,3%,  $p = 0,022$ ) y que el SAHS aumentó en 11 veces el riesgo de eventos mayores (IC95%: 2,17-62,24;  $p = 0,004$ ) (figura 18). Asimismo cuando repitieron el cateterismo cardiaco a los seis meses del primero, apreciaron una mayor tasa de reestenosis en los pacientes con SAHS (37% vs 14%,  $p = 0,026$ ). Sin embargo, y a diferencia de *Peker et al.* (350), en este estudio no se apreció una mayor mortalidad

entre los pacientes con SAHS, lo que puede ser debido al menor periodo de seguimiento y a la inclusión de pacientes con función ventricular conservada.



**Figura 18.** Análisis de Kaplan-Meier para la aparición de eventos mayores (muerte por cardiopatía, nuevo infarto de miocardio, necesidad de revascularización del vaso coronario afectado) en pacientes con síndrome coronario agudo, según la presencia o no de un SAHS. Modificada de Yumino et al. (315)

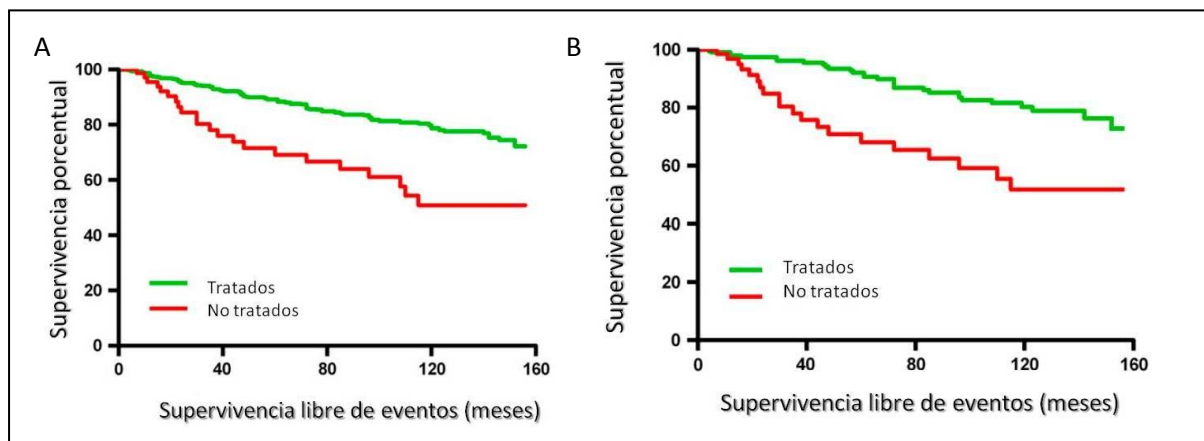
El SAHS también podría participar en la peor evolución de la insuficiencia cardíaca de origen isquémico con respecto a la no isquémica. En el estudio de *Yumino et al.* (225) encontraron que el SAHS moderado-grave ( $\text{IAH} \geq 15 \text{ h}^{-1}$ ) triplicaba el riesgo de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica (IC95%: 1,04-8,84;  $p = 0,043$ ) (figura 19). En este trabajo hubo una mayor incidencia de muertes súbitas en el grupo con SAHS moderado-grave, que probablemente fueron secundarias a arritmias cardíacas malignas.



**Figura 19.** Curvas de mortalidad por cualquier causa en pacientes con insuficiencia cardiaca isquémica. Modificada de Yumino et al. (225)

## 5. Efecto de la CPAP en pacientes con cardiopatía isquémica

Al margen de la cardiopatía isquémica, el efecto de la CPAP sobre la mortalidad cardiovascular de pacientes con SAHS ha sido mostrado en estudios observacionales de cohortes. *Marín et al.* (84) vieron que la incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales después de 10 años de seguimiento era mayor en los pacientes con SAHS grave sin tratamiento que en los sujetos sanos. También comprobaron que el tratamiento con CPAP reducía significativamente el riesgo cardiovascular de los pacientes con SAHS grave. Posteriormente, *Buchner et al.* (355) describieron que el tratamiento con CPAP se asocia a una reducción del riesgo cardiovascular del 64%, incluso en pacientes con SAHS leve-moderado (figura 20). Sin embargo, los grupos de este último trabajo no eran homogéneos, se analizaron diferentes periodos de seguimiento para cada grupo y no contó con un grupo control.

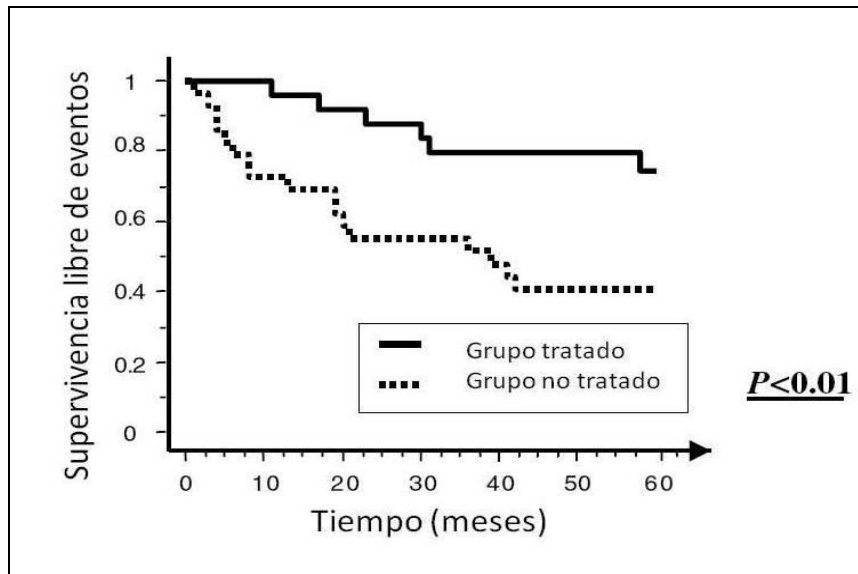


**Figura 20.** Curvas de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de supervivencia libre de eventos en pacientes con SAHS tratados y no tratados con CPAP (A) y en el subgrupo de SAHS leve-moderada. Modificada de Buchner et al. (355)

En pacientes con insuficiencia cardíaca, *Wang et al.* (224) comprobaron que la mortalidad era mayor en los que tenían un SAHS moderado-grave no tratado que en los enfermos con SAHS leve o sin apneas (*hazard ratio* 2,81,  $p=0,029$ ). Sin embargo, no

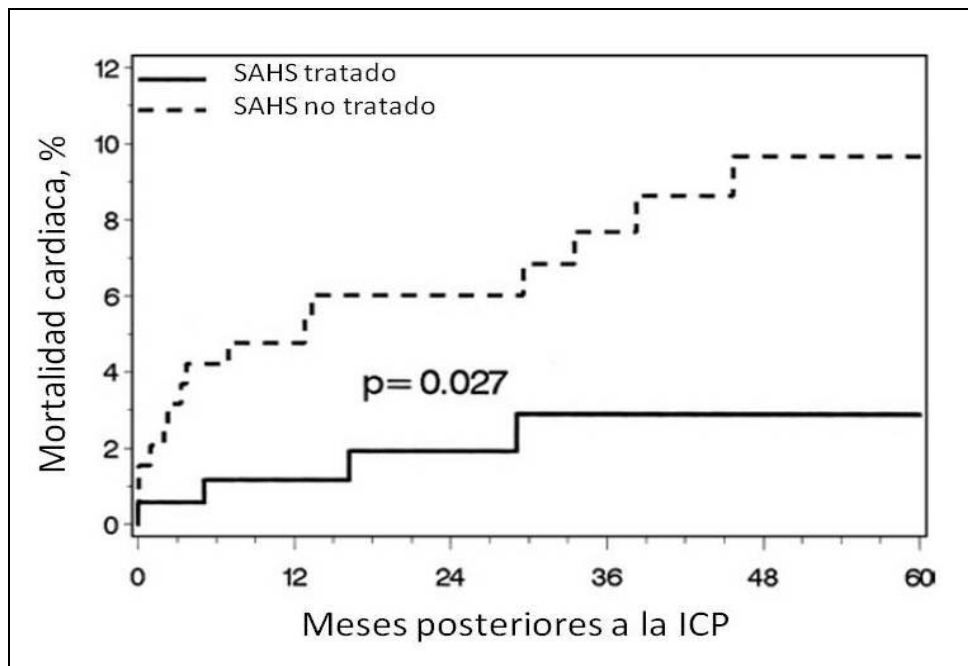
identificaron diferencias entre los pacientes con SAHS grave tratados y no tratados ( $p=0,07$ ). Entre las limitaciones de este artículo se señalan que los grupos tampoco fueron homogéneos en cuanto a ciertos factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia, el sexo masculino, el IMC y el IAH. Asimismo, el seguimiento fue de sólo 3 años y el número de pacientes por cada grupo fue reducido. Por último, destacar que todos estos estudios no aleatorizaron el tratamiento con CPAP, por lo que se consideró a los pacientes que rehusaron el tratamiento como grupo no tratado y a los pacientes que aceptaron y mantuvieron el tratamiento como grupo tratado.

En nuestro conocimiento, actualmente sólo existen dos estudios en los que se evaluó el efecto de la CPAP en pacientes con SAHS y cardiopatía isquémica. *Milleron et al.* (356) siguieron a 54 pacientes con enfermedad coronaria y SAHS ( $IAH \geq 15 \text{ h}^{-1}$ ) y compararon a aquellos que aceptaron el tratamiento (21 pacientes con CPAP y 4 pacientes con cirugía) con los que lo rechazaron (29 pacientes). Tras un periodo de seguimiento de más de 86 meses, observaron que el grupo sin tratamiento tuvo una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares (muerte, IAM, insuficiencia cardiaca descompensada y procedimiento de revascularización) que el grupo tratado (figura 21). Entre las limitaciones de este trabajo destacan el pequeño número de pacientes incluidos, la gran demora entre el diagnóstico de enfermedad coronaria y el registro polisomnográfico y la inclusión de una sola mujer en la muestra analizada.



**Figura 21.** Probabilidad de supervivencia libre de eventos cardiovasculares graves (muerte, infarto, insuficiencia cardiaca descompensada y revascularización coronaria) en pacientes con SAHS y cardiopatía isquémica en función del tratamiento con CPAP. Modificada de Milleron et al. (356)

El otro artículo sobre este tema fue diseñado sobre una cohorte retrospectiva de 371 pacientes diagnosticados de SAHS ( $\text{IAH} \geq 15 \text{ h}^{-1}$ ), a los que se les practicó un cateterismo cardiaco, y evaluó la mortalidad de origen cardiaco, la mortalidad en general, los eventos cardiacos graves (MACE) (angina, IAM, cateterismo cardiaco, muerte) y los eventos cardio-cerebrales graves (MACCE) (ictus o MACE). Sobre un periodo de seguimiento de tres años, comprobaron que en el grupo tratado con CPAP se produjeron menos muertes cardiacas que en el que rechazó el tratamiento (figura 22). Sin embargo, no identificaron diferencias entre ambos grupos en la tasa de mortalidad global ni en la presencia de MACE o MAACE (357).



**Figura 22.** Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad cardiaca tras una intervención coronaria percutánea. Abreviaturas: ICP=Intervención coronaria percutánea. Modificada de Cassar et al. (357)

Pese a existir algunos datos que sugieren que el SAHS puede agravar la evolución de pacientes con cardiopatía isquémica y que el tratamiento con CPAP podría mejorar su pronóstico y disminuir la recurrencia de episodios isquémicos, se requiere más información sobre estos aspectos.

**II**

**HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





## A. **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis conceptual**

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se asocia a una peor evolución de la cardiopatía isquémica.

### **Hipótesis operacional**

Los pacientes con SAHS que sufren un infarto de miocardio tienen más riesgo de recurrencia del infarto o de nuevos procedimientos de revascularización que los enfermos sin SAHS o los pacientes con SAHS que son tratados con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

### **Hipótesis estadísticas:**

- *Hipótesis nula:* el riesgo de recurrencia del infarto o de nuevos procedimientos de revascularización de pacientes con SAHS no es mayor que el de enfermos con SAHS tratados con CPAP o enfermos sin SAHS.
  
- *Hipótesis alternativa:* el riesgo de recurrencia del infarto o de nuevos procedimientos de revascularización de pacientes con SAHS es mayor que el de enfermos con SAHS tratados con CPAP o enfermos sin SAHS.

## **B. OBJETIVOS**

### **Objetivos principales**

- Comparar la frecuencia de síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) entre pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y sujetos control.
  
- Comparar el riesgo de recurrencia del infarto de miocardio entre pacientes con SAHS sin tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), enfermos con SAHS tratados con CPAP y enfermos sin SAHS.

### **Objetivos secundarios**

1. Evaluar si el índice de apneas-hipopneas constituye un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica.
  
2. Comparar el riesgo de sufrir nuevos procedimientos de revascularización coronaria entre pacientes con SAHS sin tratamiento con CPAP, enfermos con SAHS tratados con CPAP y enfermos sin SAHS.
  
3. Comparar el tiempo libre hasta un infarto o un nuevo procedimiento de revascularización coronaria entre pacientes con SAHS sin tratamiento con CPAP, enfermos con SAHS tratados con CPAP y enfermos sin SAHS.

### III

## PACIENTES Y MÉTODOS



## **A. SUJETOS DEL ESTUDIO**

### **1. Grupo casos**

Se consideraron elegibles para participar en el estudio a todos los pacientes ingresados entre 2003 y 2005 en la Unidad Coronaria del Hospital Universitario La Paz por un diagnóstico de infarto agudo de miocardio, según los siguientes criterios de selección.

#### **1.1. Criterios de inclusión**

- Edad superior a 18 años
- Diagnóstico de infarto de miocardio realizado por un cardiólogo de guardia, independiente del estudio, en función de las normativas internacionales (358):
  - Elevación de marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica: aumento típico y caída gradual de la troponina o incremento más rápido y caída posterior de la isoenzima B de la creatinin-fosfoquinasa (CK-MB)
  - Al menos, uno de los siguientes datos:
    - Síntomas de isquemia
    - Desarrollo de ondas Q patológicas en el electrocardiograma
    - Cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia (depresión o elevación del segmento ST)
    - Intervención para revascularización coronaria

## 1.2. Criterios de exclusión

- No reconocimiento del tiempo de evolución del infarto de miocardio
- Síndrome confusional o estupor
- Tratamiento con narcóticos o sedantes en las 48 horas previas
- Pacientes que han sufrido una parada cardíaca durante el episodio isquémico agudo que motivó el ingreso
- Historia previa de enfermedad neurológica o psiquiátrica
- Shock cardiogénico o inestabilidad hemodinámica
- Necesidad de ventilación mecánica
- Diagnóstico previo de SAHS o tratamiento previo con CPAP

Cada día con disponibilidad para hacer el registro de sueño, se seleccionó a un paciente elegible para ser incluido en el estudio. Dicha selección se hizo de forma aleatoria, por un cardiólogo cegado para los resultados, entre todos los candidatos elegibles que permanecían ingresados en la unidad coronaria.

## 2. Grupo control

Por cada dos pacientes con infarto de miocardio incluidos en el grupo de casos, se seleccionó, de forma aleatoria, a un sujeto control del censo municipal del área

metropolitana de Madrid, que resultase pareado por sexo, edad ( $\pm 2$  años) e índice de masa corporal ( $\pm 2 \text{ kg/m}^2$ ) con el segundo caso.

En todos los sujetos control, se descartó la existencia de enfermedad cardiaca relevante por la anamnesis, exploración física, electrocardiograma y ergometría cardiaca usando el protocolo de Bruce modificado (359). Se consideró que la prueba de ejercicio fue positiva cuando el paciente desarrolló cambios significativos en el segmento ST (depresión  $> 2 \text{ mm}$  o elevación  $> 1 \text{ mm}$ ) en más de dos derivaciones continuas.

Ante alguna alteración en estas exploraciones, el sujeto control fue reemplazado por otro obtenido del censo poblacional con los mismos criterios de selección.

#### Criterios de retirada del estudio

Tanto para los integrantes del grupo casos como para los del grupo control, se consideraron criterios de salida del estudio:

- Tiempo de sueño en el registro polisomnográfico inferior a 210 minutos
- Defecto o ausencia del registro de alguna señal en la polisomnografía nocturna
- Retirada del consentimiento informado en cualquier momento del trabajo

#### Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigación clínica (CEIC) del Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ y todos los participantes firmaron su consentimiento informado.



## **B. DISEÑO**

Estudio casos-control, con seguimiento prospectivo longitudinal de la cohorte casos.

### **1. Estimación del tamaño muestral**

Se planteó una estimación del tamaño muestral necesario para satisfacer el primer objetivo principal de la investigación. Puesto que en nuestro país se ha descrito una prevalencia de un índice de apneas-hipopneas  $\geq 5 \text{ h}^{-1}$  del 26,2% (5), se calculó el tamaño de muestra suficiente para detectar un incremento en su prevalencia de al menos un 75% en sujetos con infarto de miocardio, con un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,10, con contraste de proporciones bilateral, con una relación casos:controles de 2:1. Según estos criterios, el tamaño de muestra fue de 192 casos y 96 sujetos control.

### **2. Intervención**

Todos los sujetos diagnosticados de SAHS fueron tratados según las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) vigentes en el momento de su inclusión (360).

A todos los pacientes con SAHS se les recomendaron medidas higiénico-dietéticas, incluyendo consejo dietético y recomendaciones sobre hábitos de sueño. De acuerdo con las normativas nacionales vigentes en el momento del estudio, se ofertó tratamiento con CPAP a todos los pacientes con infarto de miocardio que tenían más de cinco episodios de apneas o hipopneas por hora de sueño. En los pacientes con IAH  $> 5 \text{ h}^{-1}$  que aceptaron el tratamiento con CPAP, se pautó una titulación automática

de la presión, según se describe en procedimientos, una a dos semanas después del alta hospitalaria. Además, se les proporcionaron instrucciones detalladas sobre la utilización del dispositivo de CPAP suministrado (Aria LX, Respironics, PA, Estados Unidos).

Los pacientes fueron citados para consulta médica al mes y a los tres meses de iniciar el tratamiento con CPAP para determinar su cumplimiento a través de la lectura del contador de cada equipo. Se consideró un uso diario medio superior a 3,5 horas para mantener la prescripción de CPAP (361). Si después de un periodo de refuerzo de tres meses más, el paciente continuaba empleando la CPAP menos del tiempo establecido, se retiró el tratamiento, manteniendo las recomendaciones higiénico-dietéticas.

## C. PROCEDIMIENTOS

### 1. Características antropométricas

Los sujetos fueron medidos descalzos y con la cabeza y espalda apoyadas en el tallímetro para evitar la hiperextensión del cuello. Todos los participantes fueron pesados con ropa ligera, en báscula de precisión.

A partir de sus valores de peso y talla se calculó el índice de masa corporal (IMC o “*body mass index*”), determinado por el cociente peso/talla<sup>2</sup> y expresado como kg/m<sup>2</sup>.

### 2. Características clínicas

Se llevó a cabo una historia de sueño a cada paciente, acompañado por su pareja. La somnolencia diurna fue evaluada mediante la versión validada en español (362) de la escala de Epworth (363), un cuestionario auto-administrado de 12 preguntas, cada una de las cuales se puntúa de 0 a 4. En nuestro medio, se considera que una puntuación superior a 11 refleja somnolencia diurna excesiva. (362).

El tiempo de debut del infarto de miocardio fue determinado a partir del momento en que el paciente comenzó a percibir el dolor torácico que le hizo acudir al hospital. Se utilizó la clasificación de *Killip y Kimball* (364) para medir el riesgo de los pacientes con infarto de miocardio. También se recogió la fracción de eyección del ventrículo izquierdo determinada por ecocardiografía durante el ingreso en la unidad coronaria y la limitación de la actividad física, valorada por la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) (365).

### **3. Estudio polisomnográfico nocturno**

A todos los pacientes, se les practicó un registro polisomnográfico (PSG) nocturno en la unidad coronaria 1-3 días después de la fecha de ingreso hospitalario. En los sujetos control, se llevó a cabo en el laboratorio de sueño. Todas las polisomnografías fueron vigiladas por un investigador y como regla general se recomendó a los sujetos evitar las siestas a partir de las 11 de la mañana del día de la prueba.

Se usó un sistema informático que incluía las siguientes variables: electroencefalograma (C3/A2, C4/A1, O2/A1, O1/A2), electro-oculograma (LEA2, REA1), electromiograma submentoniano y de piernas, electrocardiograma y medida del flujo aéreo (con sensores térmicos y de presión). Los esfuerzos torácicos y abdominales se registraron usando bandas piezoeléctricas, la posición corporal mediante acelerómetros y la saturación de la oxihemoglobina arterial usando la pulsioximetría digital. Para evaluar el ronquido se usó un micrófono fijado en el cuello. Para registrar todas las variables se empleó un polisomnógrafo de 18 canales (Sleep Screen, Viasys Healthcare, Hoechberg, Alemania). Se aplicaron los criterios convencionales para la lectura manual de los registros polisomnográficos (366,367) y se emplearon los criterios de *Rechtschaffen* y de *Kales* (367) para la codificación de las fases del sueño. Los arousals se definieron de acuerdo a las indicaciones de la Asociación Americana de los Trastornos del Sueño (*ASDA-Atlas Task Force Report on EEG Arousals*) (368). Las apneas se consideraron por una caída de más del 90% en la señal del flujo aéreo durante  $\geq 10$  segundos. Las hipopneas por una reducción en la señal del flujo aéreo con una duración de  $\geq 10$  segundos y que se acompañaba de una caída en la saturación de oxígeno  $\geq 4\%$  o de un arousal. Las desaturaciones se definieron por la caída de  $\geq 4\%$  en

la saturación de oxígeno. Se consideraron apneas o hipopneas centrales cuando el esfuerzo respiratorio medido por las bandas torácicas y abdominales disminuía paralelamente con la caída flujo aéreo. Se habló de apneas e hipopneas obstructivas cuando la caída del flujo aéreo no se acompañaba de una caída en el esfuerzo respiratorio o, más bien tenía una mayor amplitud. Por último, se valoraron como eventos mixtos cuando se encontraban eventos obstructivos y centrales. El IAH se calculó al dividir el número total de apneas e hipopneas por hora de sueño electroencefalográfico. Para el análisis descriptivo, se usaron distintos puntos de corte del IAH:  $\geq 5$ ,  $\geq 15$  y  $\geq 30$ . Se consideró que un paciente presentaba AOS cuando predominaba el componente obstructivo y el IAH era  $\geq 5 \text{ h}^{-1}$ .

#### **4. Titulación automática de la presión positiva continua en la vía aérea**

Se practicó mediante un equipo Autoset-T (Resmed, Sydney, Australia). Se trata de un generador de CPAP automática que, a partir de una presión inicial de 4 cm H<sub>2</sub>O, la incrementa automáticamente en respuesta a apneas, limitación del flujo o ronquidos, hasta restablecer un patrón respiratorio normal. Posteriormente disminuye la presión hasta que reaparecen los ronquidos y la limitación al flujo.

Todos los enfermos fueron adiestrados para el uso del Autoset-T durante una sesión de entrenamiento en el hospital. Asimismo se les indicó que usaran el dispositivo durante al menos tres noches consecutivas. Se programó una rampa de 20 minutos y un margen de presión entre 4 y 16 cm H<sub>2</sub>O. Se estimó el estudio como válido si cada noche comprendía un periodo de registro mínimo de 3,5 horas consecutivas sin fugas significativas ( $<0,5 \text{ l/s}$ ).

La selección de la presión de prescripción de la CPAP se estableció a partir del percentil 95, calculado automáticamente durante todo el periodo del estudio por el software del equipo, y mediante el análisis virtual de la señal de presión, determinada como la presión que cubría el 95% del tiempo, excluyendo periodos de fugas posteriores a 0,40 l/s y rechazando los picos bruscos de elevación de la presión (369).

## **5. Espirometría forzada**

En los pacientes con infarto de miocardio, se propuso la espirometría al mes de ser dados de alta en la unidad coronaria. Se empleó el sistema MasterLab-body versión 6.0 (Jaeger, Würzburg, Alemania). Dicho equipo cumple todas las especificaciones requeridas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (370) y por la “*American Thoracic Society*” (ATS) (371). Siguiendo las recomendaciones de la SEPAR (370) y de la ATS (371) se efectuó una calibración diaria con una jeringa de tres litros.

El procedimiento seguido para la curva flujo-volumen fue el descrito por la SEPAR (370). Después de un periodo de reposo de 15 minutos, se indicaba a los participantes que se sentasen cómodos, erectos y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra a practicar y se les colocaba una pinza nasal. Se efectuaban un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada satisfactorias y un máximo de ocho.

La selección de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias, que no

exceda al siguiente en más del 5% ó 100 ml) (372). El resultado fue convertido a condiciones BTPS y como valores de referencia se utilizaron los de la Comunidad Europea del Carbón y del Acero (373). En todos los pacientes, además del valor predicho, se calculó el límite inferior de la normalidad (LIN) para el cociente  $FEV_1/FVC$  según la siguiente expresión (374).

$$LIN = \text{valor predicho} - 1,645 \cdot DER$$

Siendo DER la desviación estándar de los residuales proporcionada por las propias ecuaciones de referencia (373).

Para la identificación de limitación al flujo aéreo, se estableció el criterio de cociente  $FEV_1/FVC < 0,7$  y el criterio alternativo de cociente  $FEV_1/FVC < LIN$  (375).

## **6. Monitorización ambulatoria de la presión arterial**

La presión arterial se midió cada 30 minutos desde las 8:00 hasta las 23:00 y cada hora desde las 23:00 hasta las 8:00 del siguiente día con un equipo de monitorización ambulatoria de la presión arterial 90207 (SpaceLabs Medical, Inc; Redmond; Estados Unidos). Se trata de un dispositivo que mide la presión arterial por oscilometría y, cuando ésta no se detecta, por auscultación. El peso del monitor con batería es de 270 g. Se consideraron como criterios de eliminación de medidas presuntamente erróneas una cifra de presión arterial sistólica mayor de 220 mmHg o una presión arterial diastólica menor de 40 mmHg (376).

## **7. Evaluación de factores de riesgo**

Los pacientes fueron clasificados como fumadores activos (aquellos que fumaban al menos un cigarrillo al día), exfumadores (los que habían dejado de fumar al menos seis meses antes de su inclusión en el estudio) y no fumadores (si nunca habían consumido cigarrillos).

Se asumió un diagnóstico de dislipemia cuando figuraba en la historia clínica del paciente anterior a su ingreso en la unidad coronaria, cuando usaban fármacos hipolipemiantes o por tener un perfil lipídico anormal en los análisis sanguíneos en la unidad coronaria. Los puntos de corte establecidos como anormales fueron: colesterol total  $\geq 220$  mg/dl, triglicéridos  $\geq 180$  mg/dl, lipoproteínas de alta densidad (HDL)  $\leq 40$  mg/dl y lipoproteínas de baja densidad (LDL)  $\geq 150$  mg/dl (377).

Se estableció el diagnóstico de hipertensión por el uso de medicación antihipertensiva o por una media de la presión arterial durante la monitorización de 24 horas superior a 135/85 mm Hg (378).

El diagnóstico de diabetes mellitus se valoró cuando el paciente empleaba insulina o antidiabéticos orales o tenía dos registros en su historia clínica con una glucemia basal superior a 125 mg/dl (379).

El síndrome metabólico fue definido según los criterios del “*National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*”(379).

De forma global, la morbilidad fue evaluada por el índice de *Charlson* (380), en su nueva versión modificada con la incorporación de la edad (tabla 1) (381).



**Tabla 1.** Criterios de puntuación de la versión modificada del índice de Charlson et al. (381)

Patología	Puntuación	Patología	Puntuación
Enfermedad coronaria	1	Diabetes	1
ICC	1	Hemiplejía	2
Enfermedad vascular periférica	1	Enfermedad renal moderada-grave	2
Enfermedad vascular cerebral	1	DM con daño órgano diana	2
Demencia	1	Cualquier tumor, leucemia, linfoma	2
EPOC	1	Enfermedad hepática moderada-grave	3
ETC	1	Tumor sólido metastásico	6
Úlcera péptica	1	SIDA	6
Enfermedad hepática leve	1		

Por cada década de edad > 40 años, se añade 1 punto.

Abreviaturas: DM=diabetes mellitus; EPOC=enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETC=enfermedad del tejido conectivo; ICC=insuficiencia cardíaca congestiva.

## **8. Seguimiento de los pacientes con infarto de miocardio**

Los pacientes con infarto de miocardio fueron tratados por su cardiólogo (que desconocía el resultado de la polisomnografía), según los procedimientos clínicos estándar. Excepto para la indicación de CPAP, no se llevó a cabo intervención alguna sobre el tratamiento convencional de los enfermos.

Durante el periodo de seguimiento de 5-8 años, los pacientes fueron evaluados al menos una vez al año. En cada visita, se registraron los cambios en el hábito tabáquico, en la comorbilidad y en el tratamiento habitual. Se consideró como tratamiento habitual aquel que se mantuvo al menos durante 12 meses del periodo de seguimiento.

Si los pacientes no acudieron a consulta en los seis meses anteriores a la finalización del estudio (diciembre de 2010) y no fueron localizados tras sucesivas llamadas telefónicas, se utilizaron los últimos datos disponibles de las visitas de

seguimiento para censurar la supervivencia libre de eventos. El tiempo de seguimiento fue desde la entrada en el estudio hasta la última fecha disponible o la aparición de un evento cardiovascular.

La recurrencia de un infarto de miocardio fue definida según los mismos criterios diagnósticos descritos anteriormente (358). La revascularización coronaria se consideró como cualquier procedimiento de permeabilización coronaria (intervención coronaria percutánea o colocación de un “*bypass*” en la arteria coronaria) efectuado sobre el vaso tratado en cualquier momento después de la asignación o no a tratamiento con CPAP. La información sobre estos eventos se recogió durante las vistas clínicas, completándolos mediante llamadas telefónicas y revisión de las historias clínicas de los enfermos.

#### **D. VARIABLES**

- Grupo del estudio: caso/control.
- Datos antropométricos: sexo, peso (kg), talla (cm), IMC ( $\text{kg/m}^2$ ).
- Características clínicas: escala de somnolencia de Epworth, fecha de ingreso por infarto agudo de miocardio (IAM), hora de inicio de síntomas, grado de clasificación Killip, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%), grado funcional de la NYHA.
- Polisomnografía: demora desde el ingreso hasta la polisomnografía (PSG) (días), tiempo total de sueño (min), latencia a sueño (min), vigilia intrasueño (min), despertar tras la entrada a sueño (min), eficiencia de sueño (%), porcentaje de tiempo en estadio 1 (%), porcentaje de tiempo en estadio 2 (%), porcentaje de sueño de ondas lentas (%), porcentaje de REM (%), latencia a sueño REM (min), índice de arousals ( $\text{h}^{-1}$ ), índice de apneas ( $\text{h}^{-1}$ ), índice de apneas-hipopneas ( $\text{h}^{-1}$ ), apneas obstructivas (%), duración media de apneas (segundos),  $\text{tSpO}_2 < 90\%$  (min),  $\text{tSpO}_2 < 80\%$  (min),  $\text{SpO}_2$  media nocturna (%),  $\text{SpO}_2$  mínima nocturna (%), tiempo con respiración periódica (min).
- CPAP: indicación (Si/No), presión prescrita ( $\text{cm H}_2\text{O}$ ).
- Espirometría forzada: capacidad vital forzada (FVC) (l), volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $\text{FEV}_1$ ) (l),  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  (%).
- Monitorización ambulatoria de la presión arterial: presión arterial (PA) sistólica diurna (mm Hg), PA diastólica diurna (mm Hg), PA sistólica

nocturna (mm Hg), PA diastólica nocturna (mm Hg), caída nocturna de la PA (%).

- Factores de riesgo: fumador (activo/exfumador/no), paquetes x año, colesterol total (mg/dl), LDL-colesterol (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), índice aterogénico [colesterol total/HDL], triglicéridos/HDL, glucemia (mg/dl), diabetes mellitus (Si/No), dislipemia (Si/No), hipertensión arterial (Si/No), síndrome metabólico (Si/No), índice de Charlson.
- Tratamiento habitual: antiagregantes (Si/No), anticoagulantes (Si/No), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (Si/No), diuréticos (Si/No), antagonistas del calcio (Si/No), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (Si/No), betabloqueantes (Si/No), estatinas (Si/No), antidiabéticos orales (Si/No), insulina (Si/No), nitroglicerina (Si/No).
- Evolución: horas de uso de la CPAP (h/día), cumplimiento (Si/No), tiempo de seguimiento (días), cambio en el hábito tabáquico (Si/No), reinfarto (Si/No), fecha de reinfarto, hora de inicio de los síntomas de reinfarto, revascularización (Si/No), fecha de revascularización, número de procedimiento de revascularización.

## **E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Según su naturaleza, las variables se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o porcentaje.

Las diferencias entre los grupos del estudio fueron analizadas utilizando la prueba de la t de Student para variables continuas y la prueba exacta de Fisher o la prueba de chi-cuadrado para variables cualitativas. Las diferencias entre los subgrupos de infarto de miocardio fueron analizadas usando la prueba de la chi-cuadrado y el análisis de varianza con comparaciones post-hoc por la prueba de Bonferroni.

Para examinar las asociaciones entre los grupo del estudio y las variables analizadas, se calcularon las *odd ratios* y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) crudos y ajustados mediante modelos de regresión logística. En el último caso, el ajuste se efectuó para la edad, sexo, índice de masa corporal y paquetes x año.

La incidencia de recurrencia del infarto o de un nuevo procedimiento de revascularización en los tres subgrupos de infarto de miocardio fue analizada con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank. Se empleó un modelo de regresión de Poisson con corrección de la sobredispersión por Pearson para evaluar la significación de las tasa de riesgo ponderado para la recurrencia de infarto o para revascularización. En el análisis multivariante, las variables fueron incluidas si estaban independientemente asociadas tanto con el resultado como con el desenlace y la exposición ( $p < 0,05$ ) o si modificaban la razón de riesgo estimada para cada una de las restantes covariables (cambio  $> 5\%$ ). Como variables independientes, se introdujeron en el modelo la edad, sexo, IMC, tabaquismo, paquetes x año, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, síndrome metabólico,

abandono del tabaco, tratamiento farmacológico a largo plazo y subgrupos de infarto de miocardio. Como análisis adicional, el tiempo desde la inclusión hasta el primer evento cardiovascular (infarto o revascularización) fue utilizado como variable de resultado en un modelo de regresión de Cox.

Se consideró nivel de significación estadística un valor de p menor de 0,05. Todos los análisis fueron realizados con el programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versión 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos).



**IV**

**RESULTADOS**





## **CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS**

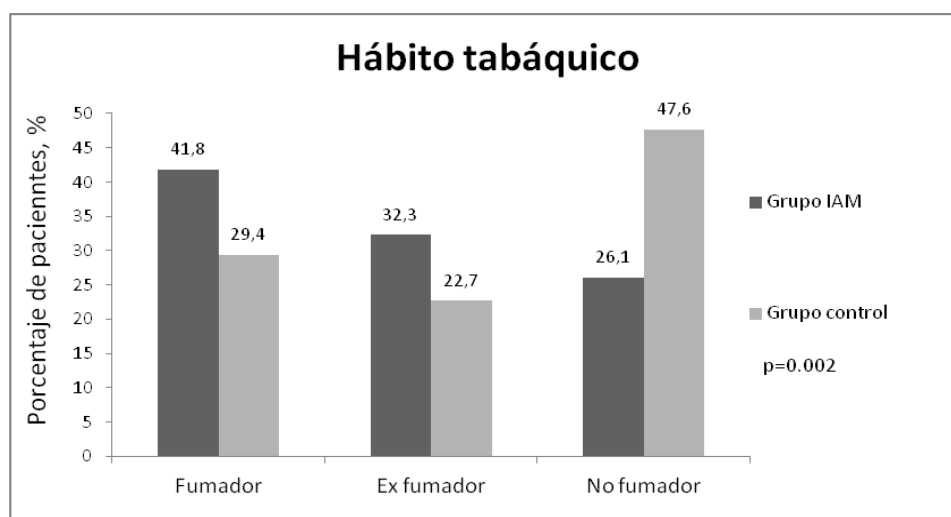
Se incluyeron un total de 192 sujetos con infarto agudo de miocardio (IAM) y 96 sujetos control. Ambos grupos eran homogéneos en cuanto a edad, sexo e IMC (tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución por sexo, edad y características antropométricas del grupo con infarto agudo de miocardio y del grupo control

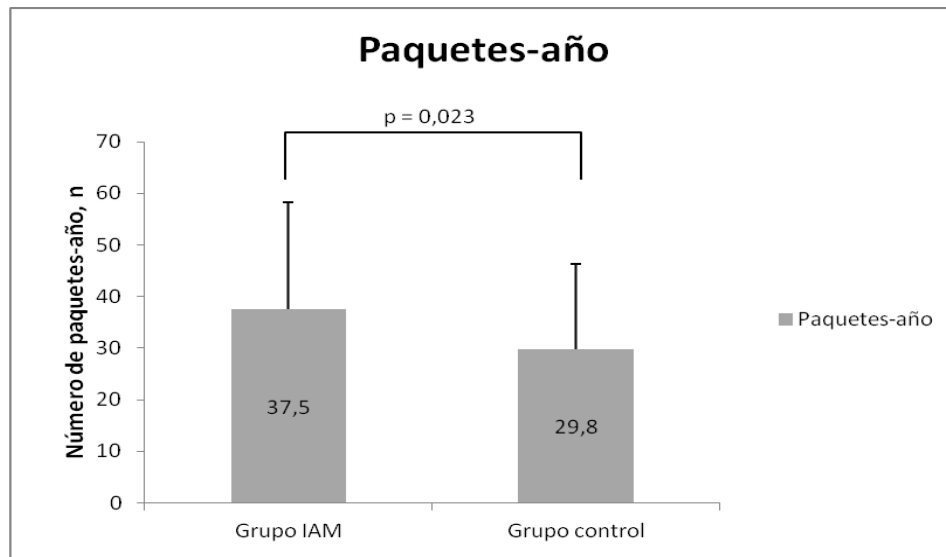
	<b>Grupo infarto agudo de miocardio</b> (n = 192)	<b>Grupo control</b> (n = 96)	<b>p</b>
Sexo			0,567
Varones, n (%)	166 (86,5%)	83 (86,5%)	
Mujeres, n (%)	26 (13,5%)	13 (13,5%)	
Edad, años	58,5 ± 10,5	57,6 ± 9,5	0,480
Talla, m	1,69 ± 0,08	1,70 ± 0,08	0,545
Peso, kg	77 ± 13	78 ± 10	0,291
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27,1 ± 3,4	27,1 ± 2,7	0,941

Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal.

El porcentaje de sujetos fumadores y exfumadores fue mayor en el grupo con IAM (figura 23), así como también la carga tabáquica (figura 24).



**Figura 23.** Distribución del porcentaje de pacientes de acuerdo a su hábito tabáquico en el grupo con infarto agudo de miocardio (IAM) y en el grupo control



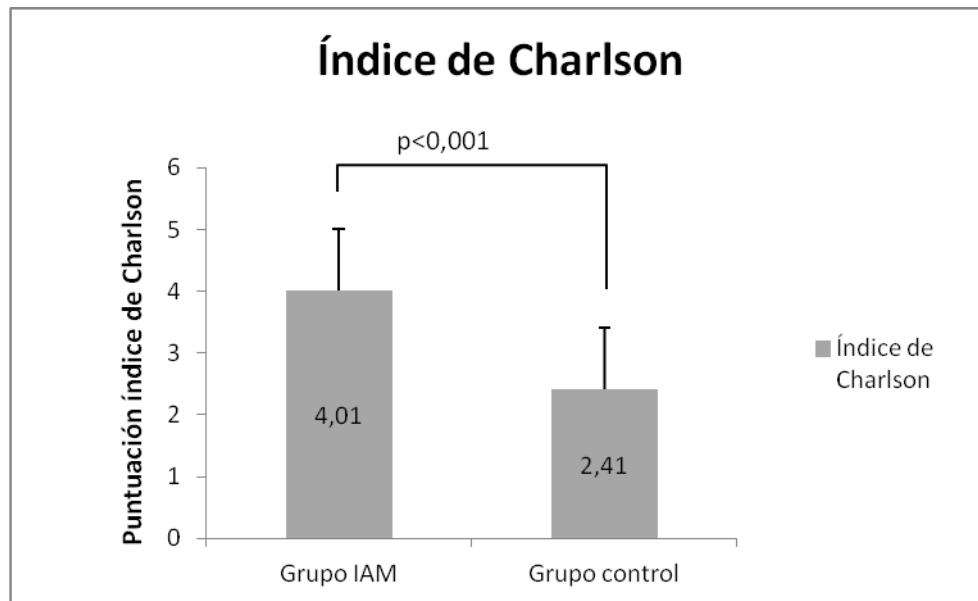
**Figura 24.** Comparación del número de paquetes-año entre los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y los sujetos control. Las barras de error verticales representan la desviación estándar

En cuanto a las comorbilidades, hubo un mayor porcentaje de enfermos con síndrome metabólico, diabetes e insuficiencia cardiaca en el grupo con IAM. Igualmente, 18 sujetos en este grupo habían padecido un IAM previo, frente a ninguno en el grupo control ( $p < 0,001$ ) (tabla 3). Las puntuaciones del índice de Charlson fueron más altas en el grupo con IAM que en el control ( $4,01 \pm 1,35$  vs.  $2,41 \pm 1,08$ ;  $p < 0,001$ ) (figura 25).

**Tabla 3.** Distribución de las comorbilidades en los pacientes con infarto de miocardio y en el grupo control

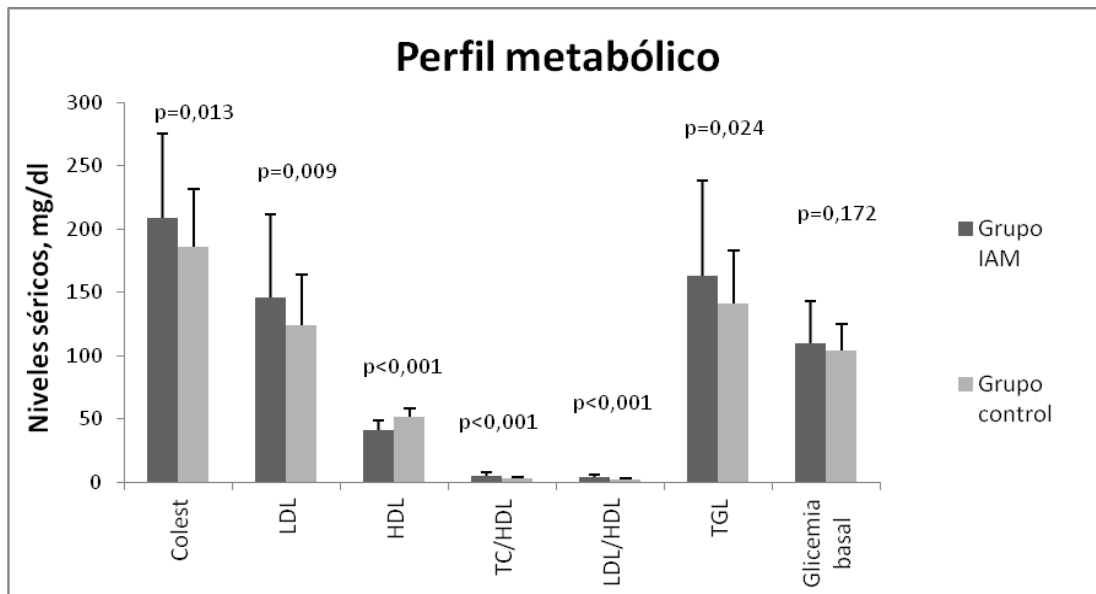
	Grupo infarto de miocardio (n = 192)	Grupo control (n = 96)	p
Síndrome metabólico	98 (65,8%)	44 (52,4%)	0,031
Diabetes	39,1 (20,3%)	7 (7,3%)	0,003
DMID	7 (3,6%)	0	0,056
Hipertensión	33 (21,9%)	17 (20,2%)	0,454
Dislipemia	83 (43,7%)	32 (33,3%)	0,059
ICC	20 (10,4%)	0	<0,001
IAM previo	18 (9,4%)	0	<0,001
EVP	7 (3,6%)	0	0,056
EPOC	11 (5,7%)	3 (3,1%)	0,255
Úlcera peptica	15 (7,8%)	6 (6,3%)	0,414

Abreviaturas: DMID=diabetes mellitus insulina dependiente; EPOC=enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVP=enfermedad vascular periférica; ICC=insuficiencia cardiaca congestiva; IAM=infarto agudo de miocardio; p=nivel de significación

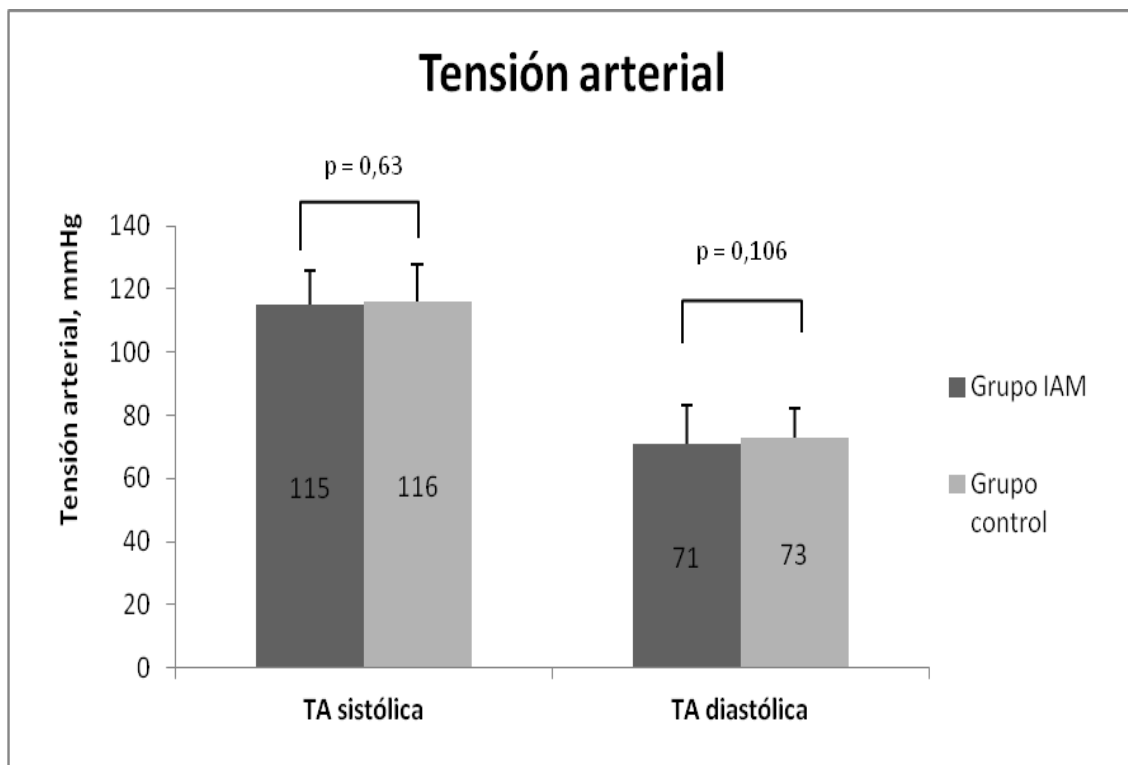


**Figura 25.** Índice de Charlson de los pacientes con infarto agudo de miocardio y del grupo control

Se observaron alteraciones más acusadas del perfil lipídico y metabólico en el grupo con IAM que en el grupo control. Estos pacientes tuvieron mayores niveles séricos de colesterol total, LDL-colesterol, triglicéridos y de glicemia basal y más bajos de HDL-colesterol que los integrantes del grupo control. Los cocientes colesterol total/HDL-colesterol y LDL-colesterol/HDL-colesterol, que están directamente relacionados con un mayor riesgo cardiovascular, también fueron mayores en los integrantes del grupo IAM (figura 26). En cuanto a las cifras de tensión arterial (TA), no se observaron diferencias significativas en las cifras de TA sistólica y diastólica media de ambos grupos (figura 27).

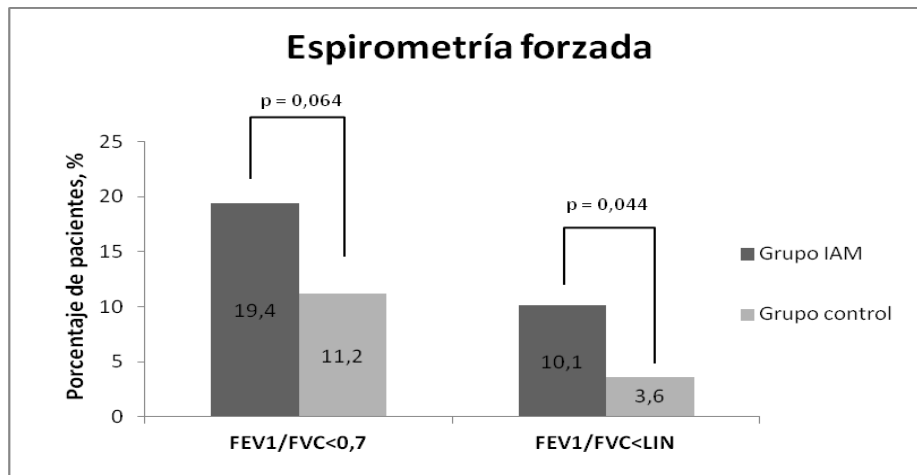


**Figura 26.** Niveles séricos medios de componentes metabólicos de los pacientes con infarto agudo de miocardio y el grupo control. Abreviaturas: Colest=colesterol; LDL=colesterol de baja densidad; LDL/HDL=cociente colesterol de baja densidad/colesterol de alta densidad; HDL=colesterol de alta densidad; TC/HDL=cociente colesterol total/colesterol de alta densidad; TGL=triglicéridos

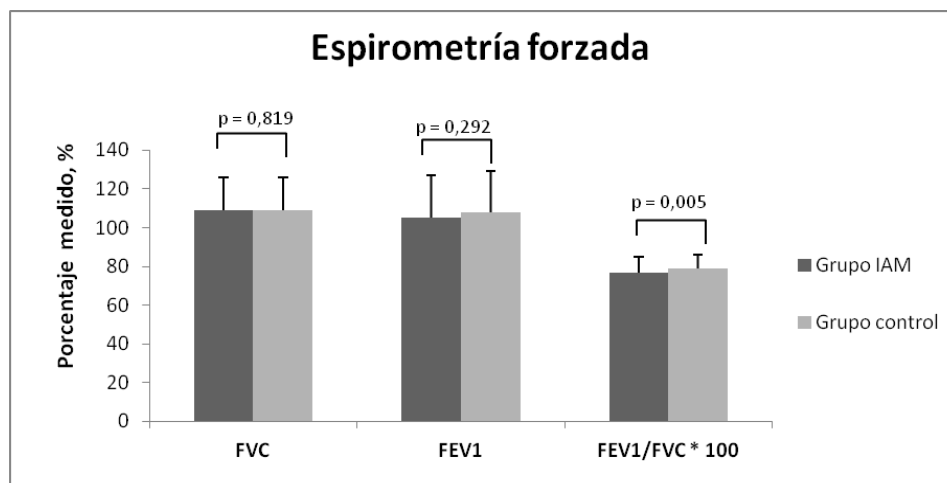


**Figura 27.** Comparación de la presión arterial entre los pacientes con infarto agudo de miocardio y los sujetos control

En el grupo con IAM se objetivó un mayor porcentaje de pacientes con alteración ventilatoria obstructiva en la espirometría, definida por un cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador  $<0,7$  o por un cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador  $<LIN$  (figura 28). No se encontraron diferencias significativas en los valores medios del  $FEV_1$  y de la FVC entre ambos grupos (figura 29).

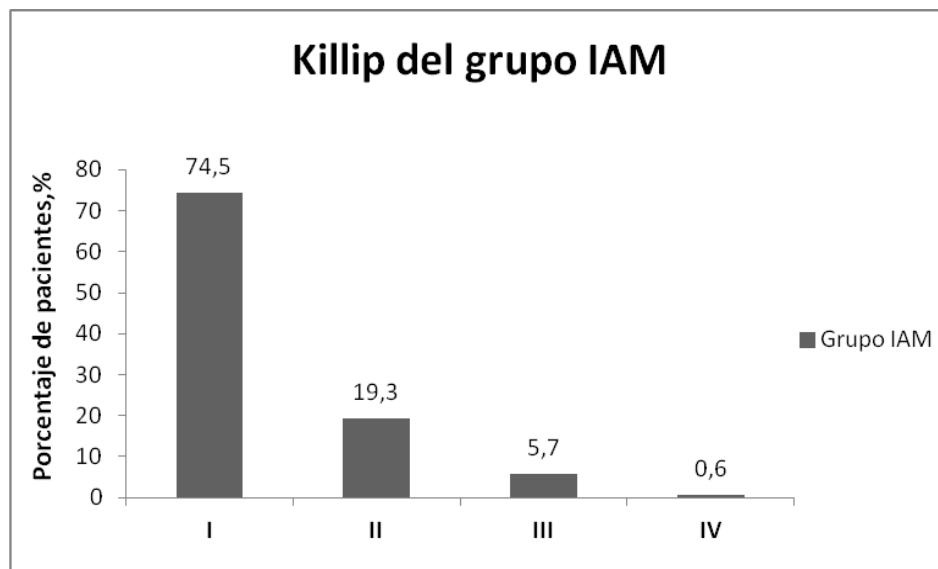


**Figura 28.** Porcentaje de pacientes con espirometría forzada compatible con alteración obstructiva usando los criterios del cociente  $FEV_1/FVC < 0,7$  y del cociente  $FEV_1/FVC < LIN$ . Abreviaturas:  $FEV_1$ =volumen espiratorio forzado al primer segundo; FVC=capacidad vital forzada; IAM=infarto agudo de miocardio; LIN=límite inferior de normalidad

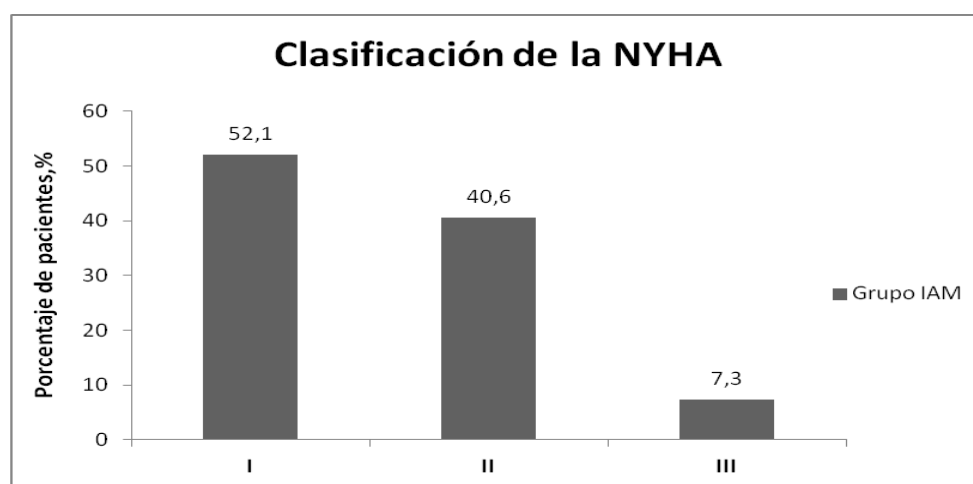


**Figura 29.** Parámetros espirométricos en los pacientes con infarto agudo de miocardio y el grupo control. Abreviaturas: FVC=capacidad vital forzada;  $FEV_1$ =volumen espiratorio forzado al primer segundo

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) media de los pacientes con IAM fue de  $47,5 \pm 8,6\%$  y el 43% de estos sujetos presentó una FEVI mayor o igual a 40%. Asimismo, el 74,5% de los paciente con IAM presentaron un Killip I y sólo el 0,6% un Killip IV (figura 30). En cuanto a la clasificación de la NYHA, más del 90% de los pacientes con IAM se encontraba en los grados I y II (figura 31).



**Figura 30.** Distribución de los pacientes con infarto agudo de miocardio en los distintos grados Killip



**Figura 31.** Distribución de los pacientes con infarto agudo de miocardio según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA)

#### **A. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE SUEÑO ENTRE LOS DOS GRUPOS**

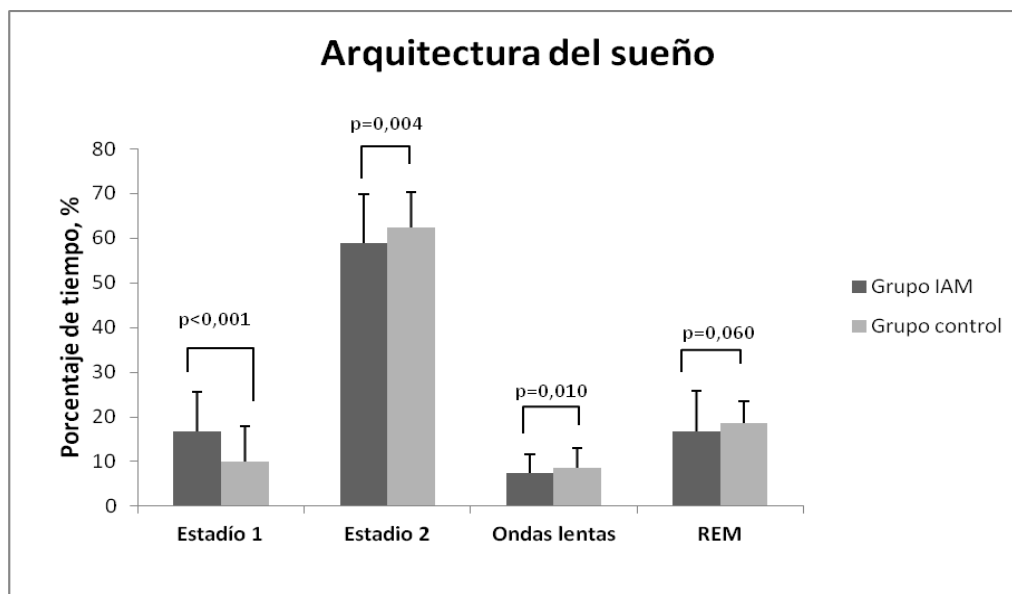
El tiempo medio de espera para el registro polisomnográfico fue de  $1,4 \pm 0,1$  días tras el ingreso por el IAM. Al comparar ambos grupo se observó una menor eficiencia del sueño y del tiempo total de registro de sueño en los pacientes con IAM (tabla 4). Por otro lado, aunque se apreció un menor porcentaje de sueño en estadio REM en el grupo con IAM, esta diferencia no fue significativa (figura 32). La latencia a sueño REM, el índice de arousals, el índice de apneas y el IAH fueron también mayores en el grupo con IAM (tabla 4). Al estratificar el IAH en tres grupos:  $\geq 5 \text{ h}^{-1}$ ,  $\geq 15 \text{ h}^{-1}$  y  $\geq 30 \text{ h}^{-1}$ , se encontró un mayor porcentaje de pacientes del grupo con IAM que del grupo control en cada estrato (figura 33). En cuanto a la oximetría, el tiempo con una saturación de oxihemoglobina menor a 90% resultó superior en los sujetos con IAM que en el grupo control. La somnolencia, medida mediante el test de Epworth, fue mayor en los sujetos con IAM (figura 34), teniendo una puntuación igual o superior a 11 el 22,9% de los enfermos con cardiopatía isquémica frente al 8,3% de los sujetos control ( $p=0,001$ ).



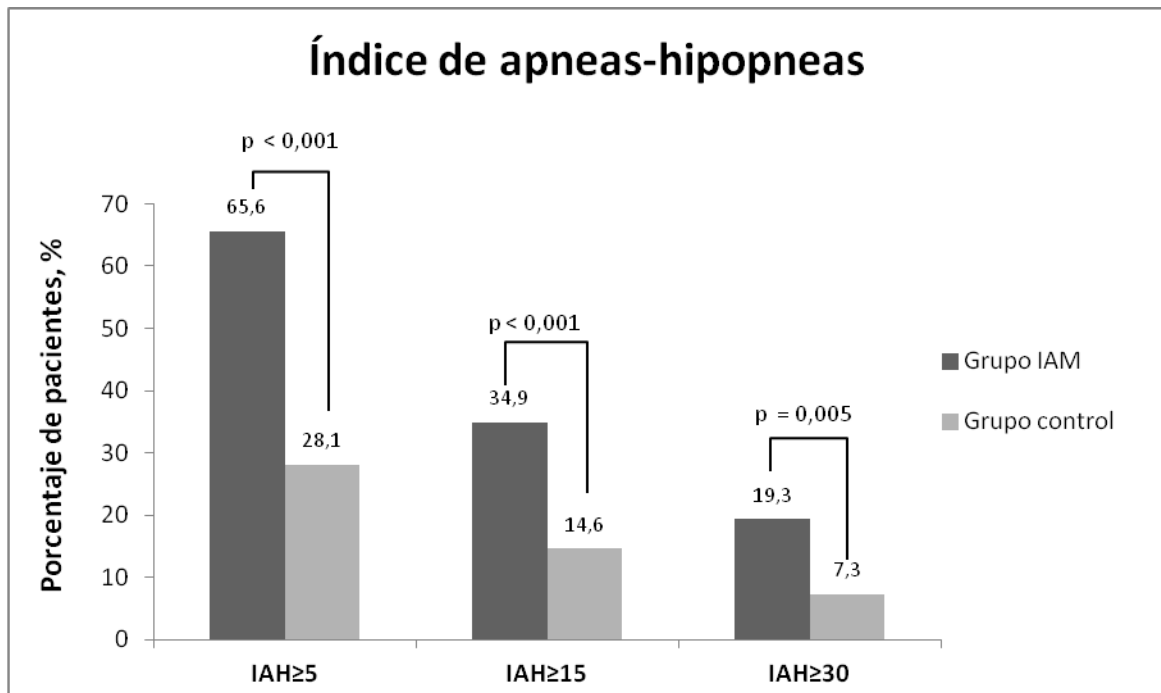
**Tabla 4.** Comparación de las características del sueño entre los sujetos con infarto agudo miocárdico y sujeto control

	Grupo infarto de miocardio (n = 192)	Grupo control (n = 96)	p
Tiempo de espera PSG luego de IAM, días	1,4 ± 0,1	-	
Tiempo total de registro, min	441 ± 39	442 ± 22	0,877
Latencia a sueño, min	21,2 ± 13,7	18,0 ± 6,9	0,031
Vigilia intrasueño, min	70,4 ± 67,3	51,7 ± 30,3	0,010
Tiempo total de sueño, min	349,4 ± 51,8	371,9 ± 32,5	<0,001
Eficiencia del sueño, %	79,7 ± 12,6	84,3 ± 6,5	0,001
Latencia a REM, min	67,0 ± 63,4	60,6 ± 27,6	0,341
Índice de arousals, h <sup>-1</sup>	17,5 ± 16,5	6,2 ± 8,8	<0,001
IA, h-1	6,9 ± 8,3	4,0 ± 7,1	0,003
IAH, h-1	15,2 ± 14,4	8,2 ± 11,5	<0,001
AO, %	86,7 ± 8,1	85,9 ± 6,4	0,408
Duración media de apneas, s	15,7 ± 5,0	15,6 ± 3,8	0,875
SpO <sub>2</sub> media nocturna, %	91,1 ± 1,8	92,4 ± 2,0	<0,001
SpO <sub>2</sub> mínima nocturna, %	83,6 ± 5,4	83,6 ± 5,4	0,920
tSpO <sub>2</sub> <90%, %	6,3 ± 7,2	3,0 ± 2,8	<0,001
tSpO <sub>2</sub> <80%, min	2,8 ± 5,0	0,2 ± 0,6	<0,001
ID, h <sup>-1</sup>	16,7 ± 18,1	6,1 ± 4,3	<0,001

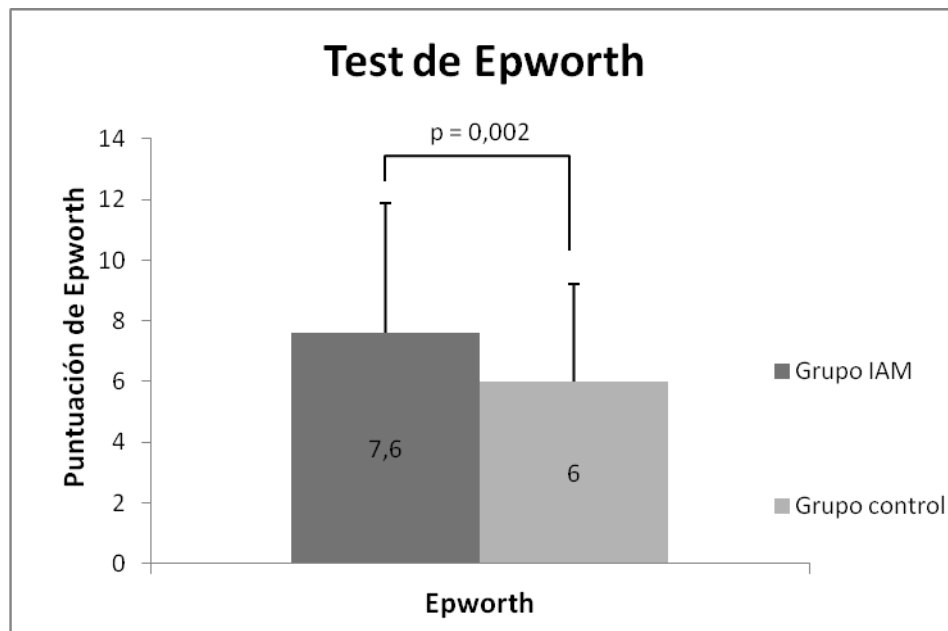
Abreviaturas: AO=apneas obstructivas; IA=índice de apneas; IAH=índice de apneas-hipopneas



**Figura 32.** Comparación de la estructura de sueño entre los pacientes con infarto agudo de miocardio y los sujetos control. Abreviatura: REM=sueño de movimiento rápido de ojos



**Figura 33.** Distribución de los sujetos del estudio según los diferentes puntos de corte del índice de apneas-hipopneas (IAH)

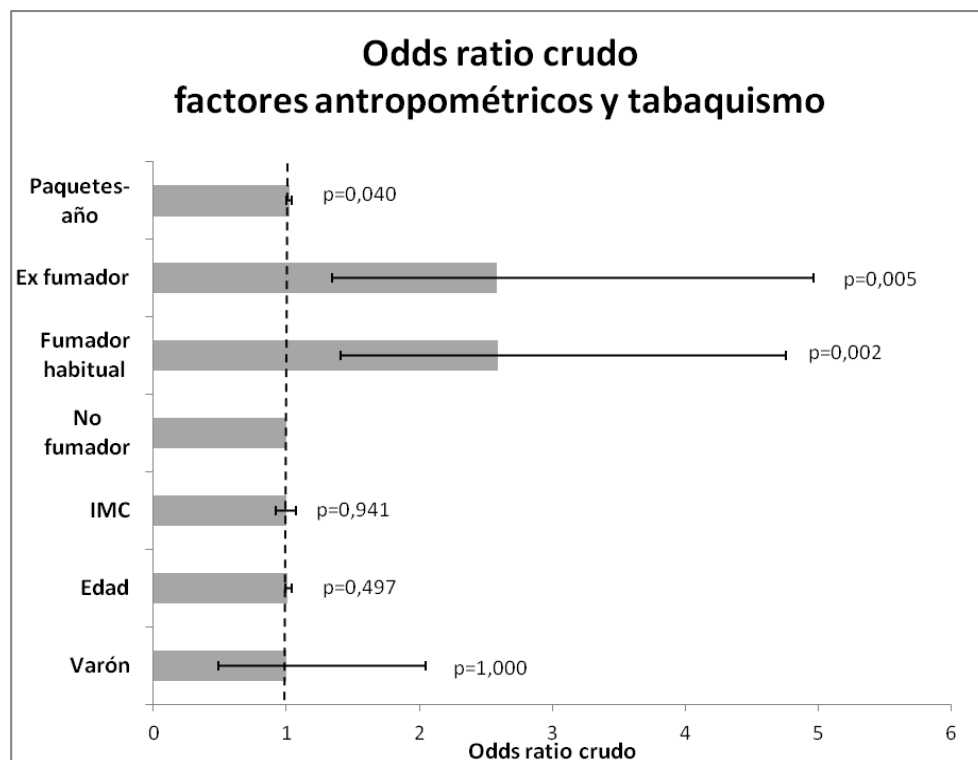


**Figura 34.** Puntuación media del test de Epworth de los dos grupos del estudio

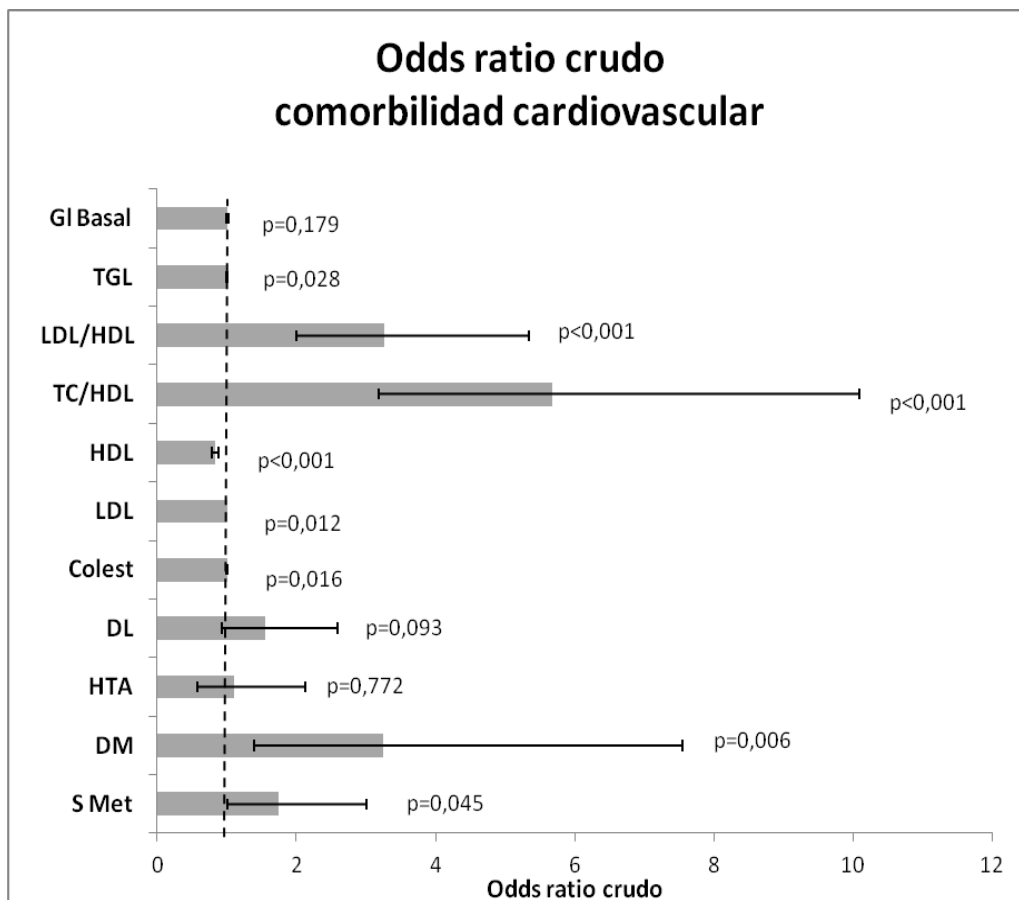
## B. FACTORES DE RIESGO PARA INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

### 1. Análisis crudo

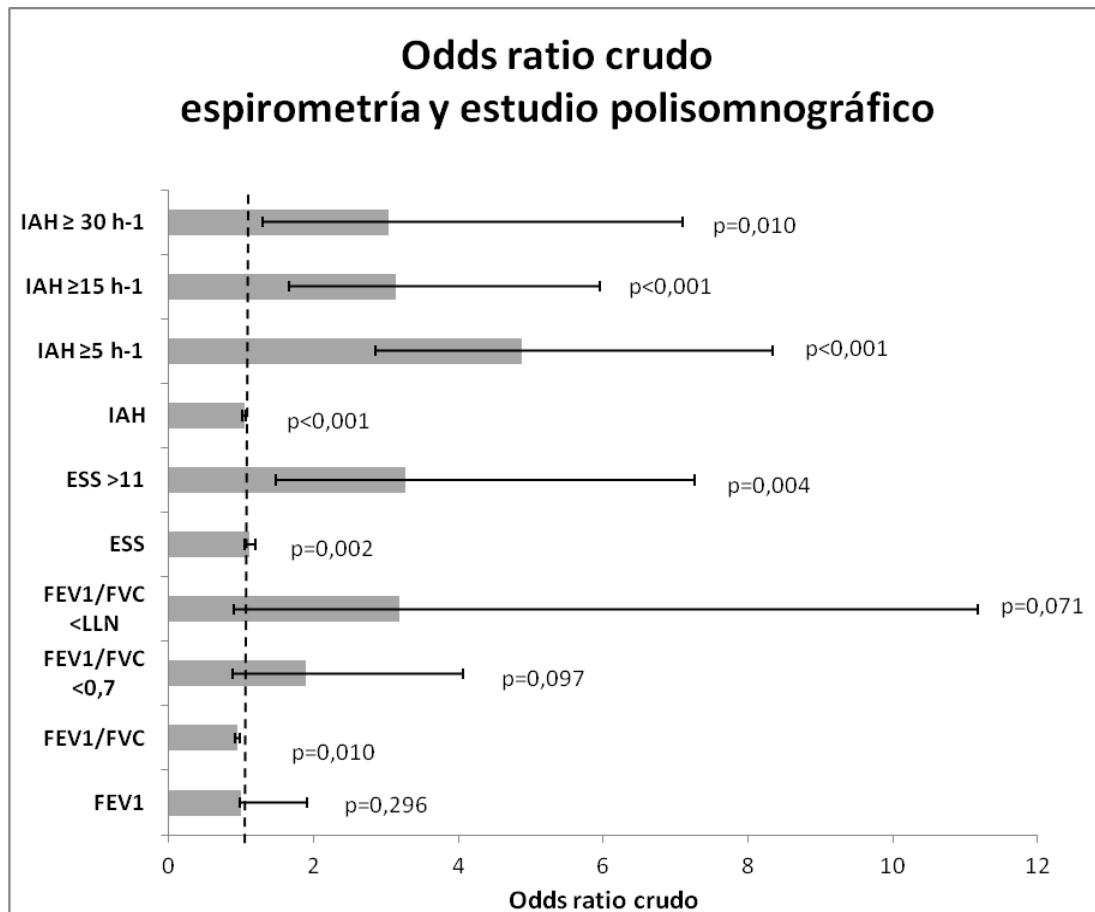
El hábito tabáquico, la diabetes, el síndrome metabólico y los mayores niveles séricos de lípidos se asociaron con el IAM (figuras 35 y 36). De igual modo, también se identificó una relación entre un cociente FEV<sub>1</sub>/FVC reducido y la pertenencia al grupo IAM. Con respecto a las características del sueño, el IAH tuvo una asociación significativa con la cardiopatía isquémica, hallando que un IAH  $\geq 5h^{-1}$  tenía una *odds ratio* de 4,87 (2,85-8,33) para pertenecer al grupo IAM (figura 37). La somnolencia diurna, medida con el test de Epworth, alcanzó una *odds ratio* de 1,118 (1,042-1,201) (figura 37).



**Figura 35.** Factores de riesgo para infarto agudo de miocardio. Se muestran las *odds ratio* crudas de los factores de riesgo antropométricos y del hábito tabáquico. Las barras de error horizontales representan el intervalo de confianza al 95%. Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal



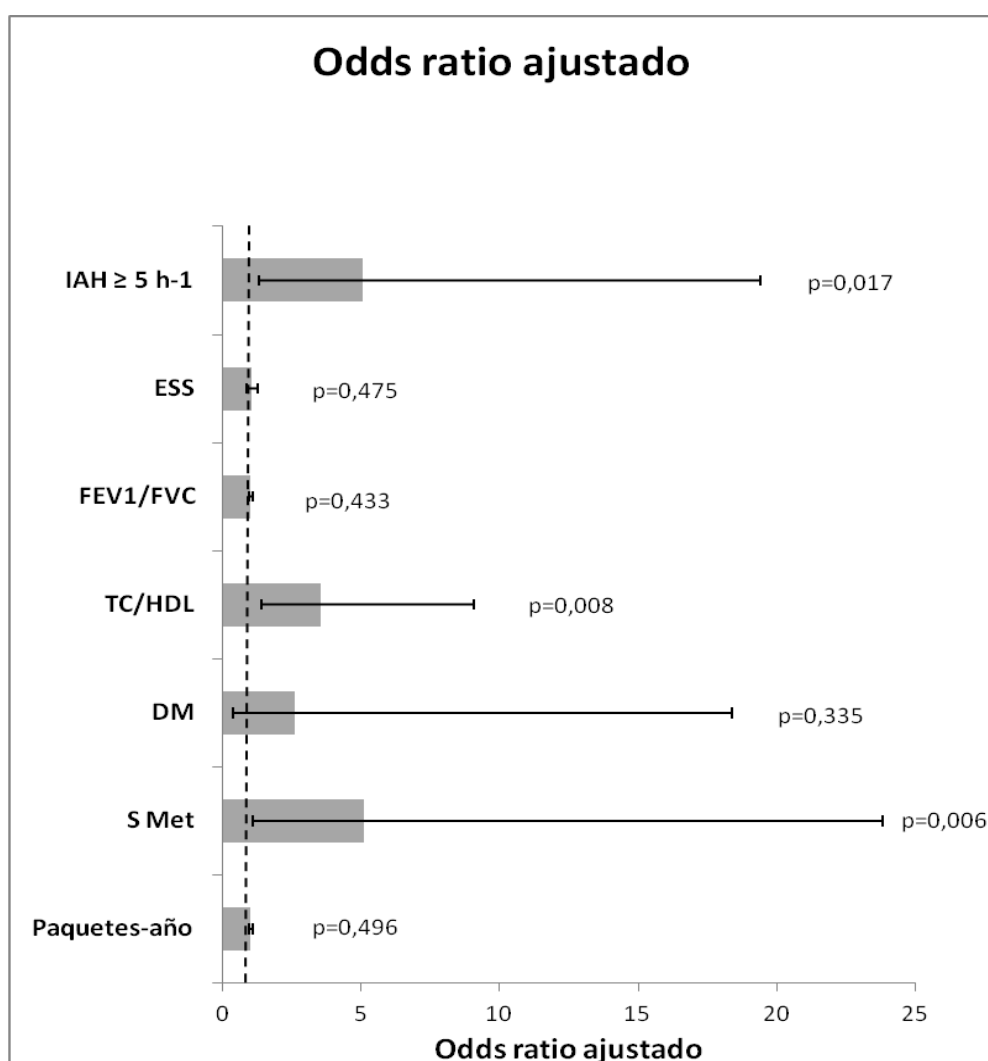
**Figura 36.** Factores de riesgo para infarto agudo de miocardio. Se muestran las *odds ratio* crudas de la comorbilidad cardiovascular. Abreviaturas: Colest=colesterol; DL=dislipemia; DM=diabetes mellitus; GI Basal=glucemia basal; HDL=lipoproteínas de alta densidad; HTA=hipertensión arterial; LDL=lipoproteínas de baja densidad; S Met=síndrome metabólico; TGL=triglicéridos



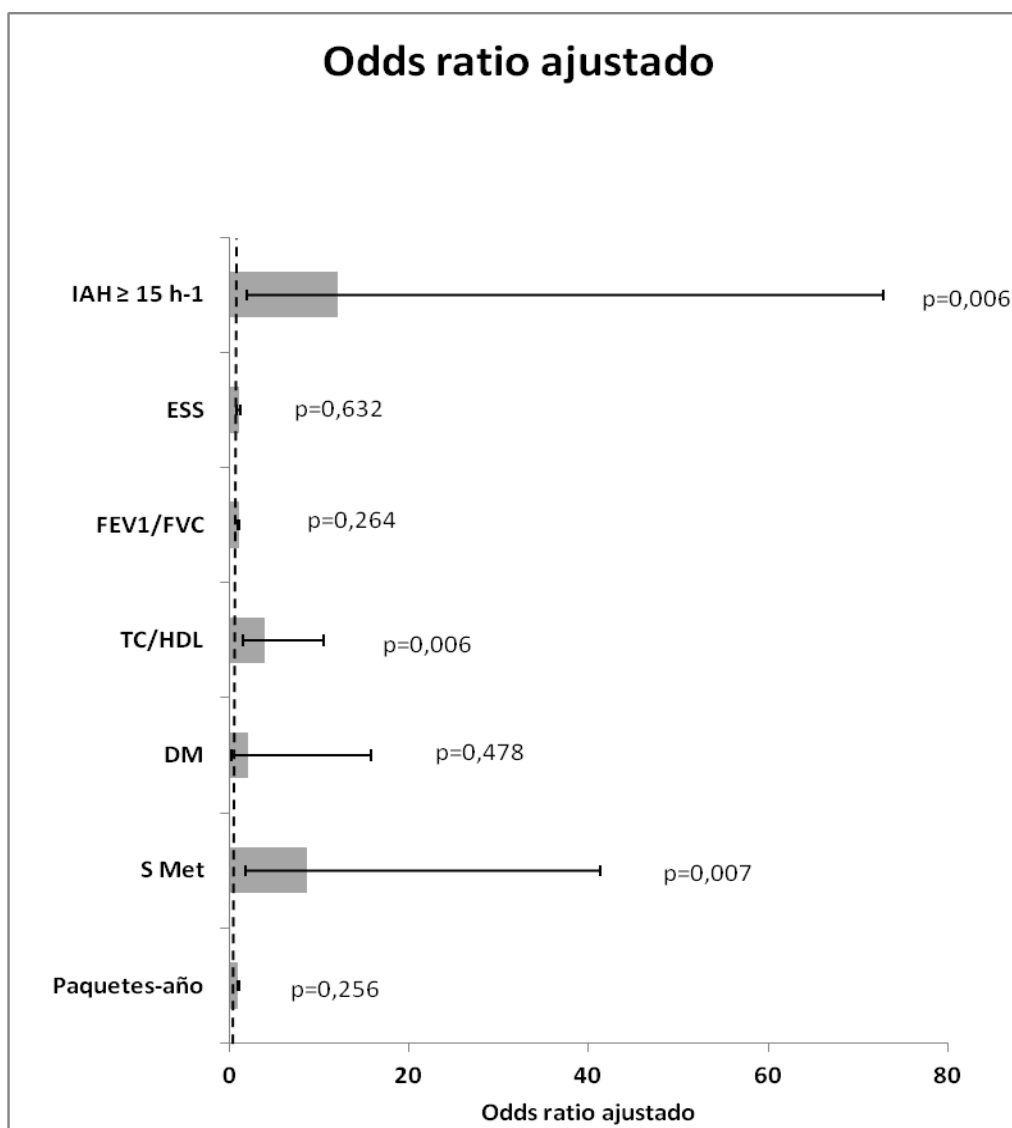
**Figura 37.** Factores de riesgo para infarto agudo de miocardio. Se muestran las *odds ratio* crudas de las características espirométricas y polisomnográficas. Abreviaturas: ESS=escala de somnolencia de Epworth; FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC=capacidad vital forzada; IAH=índice de apneas-hipopneas

## 2. Análisis ajustado

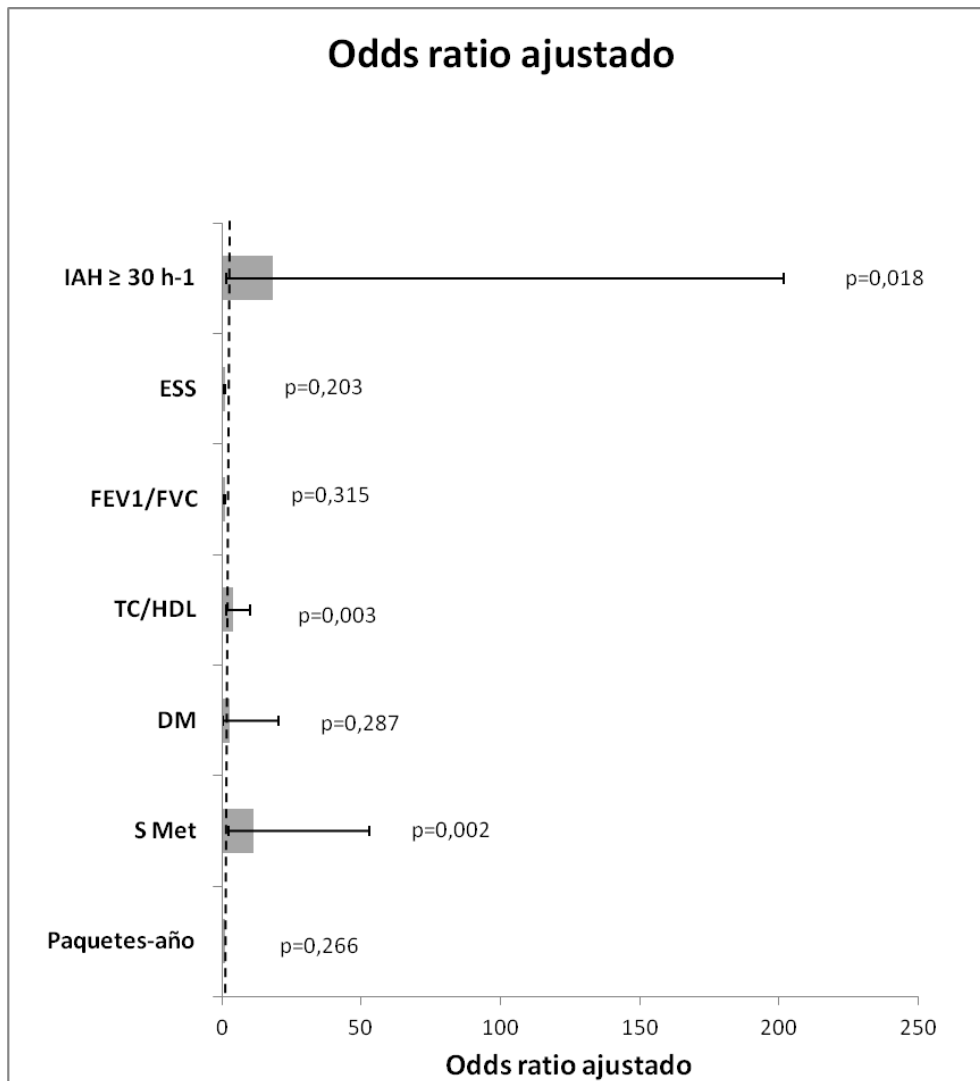
En el análisis ajustado, se incluyeron todas las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis crudo y se observó que el síndrome metabólico, el índice lipídico TC/HDL y el IAH, con diferentes puntos de corte ( $\geq 5 \text{ h}^{-1}$ ,  $\geq 15 \text{ h}^{-1}$  y  $\geq 30 \text{ h}^{-1}$ ), se asociaron de forma independiente con la presencia de un IAM (figuras 38-40).



**Figura 38.** Factores de riesgo para infarto agudo de miocardio. Se muestran las *odds ratio* ajustadas por edad, sexo, índice de masa corporal y demás variables del gráfico para un IAH  $\geq 5 \text{ h}^{-1}$ . Abreviaturas: DM=diabetes mellitus; ESS=escala de somnolencia de Epworth; FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC=capacidad vital forzada; IAH=índice de apneas hipopneas; HDL=lipoproteínas de alta densidad; S Met=síndrome metabólico; TC=colesterol total



**Figura 39.** Factores de riesgo para infarto agudo de miocardio. Se muestran las odds ratio ajustadas por edad, sexo, índice de masa corporal y demás variables del gráfico para un IAH  $\geq 15$  h<sup>-1</sup>. Abreviaturas: DM=diabetes Mellitus; ESS=escala de somnolencia de Epworth; FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC=capacidad vital forzada; IAH=índice de apneas hipopneas; HDL=lipoproteínas de alta densidad; S Met=síndrome metabólico; TC=colesterol total



**Figura 40.** Factores de riesgo para presentar un infarto agudo de miocardio. Se muestran las *odds ratio* ajustadas por edad, sexo, índice de masa corporal y demás variables del gráfico para un IAH  $\geq 30$  h<sup>-1</sup>. Abreviaturas: DM=diabetes mellitus; ESS=escala de somnolencia de Epworth; FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC=capacidad vital forzada; HDL=lipoproteínas de alta densidad; IAH=índice de apneas hipopneas; S Met=síndrome metabólico; TC=colesterol total

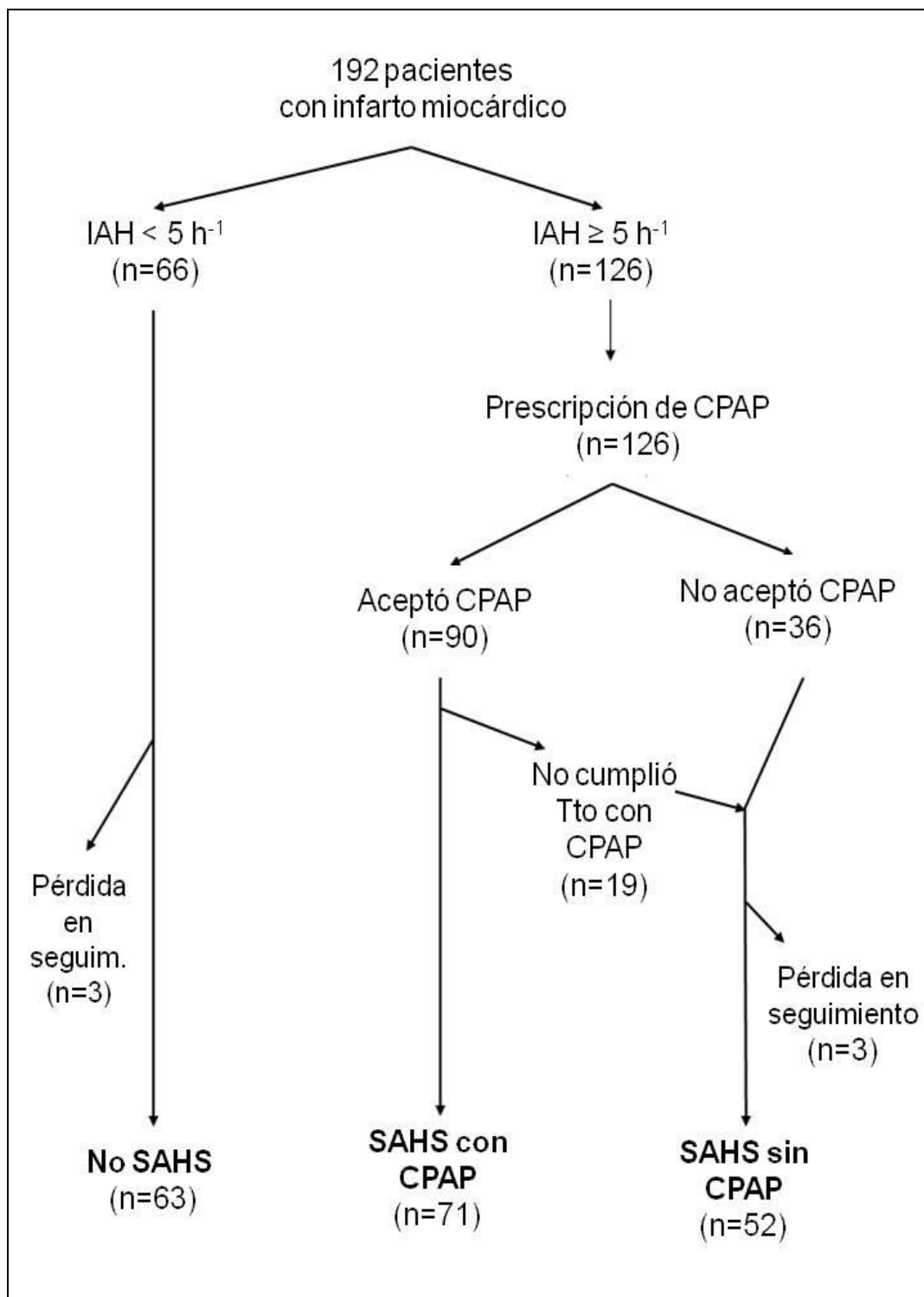
### 3. Distribución de inicio de síntomas

El IAM se inició entre la medianoche y las 8:00 a.m. en el 44,2% de los pacientes con SAHS y en el 17,9% de los pacientes sin SAHS ( $p=0,004$ ).



**C. DISTRIBUCIÓN DEL SUBGRUPO DE PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO**

De los 192 pacientes del grupo con IAM, se descartó la existencia de un SAHS en 66 pacientes. Durante el seguimiento se perdieron a 3 pacientes con lo que el grupo sin SAHS (No SAHS) estuvo conformado por los 63 pacientes. Por otro lado, de los 126 pacientes diagnosticados de SAHS, 90 aceptaron el tratamiento con CPAP mientras que 36 lo rechazaron. Durante el seguimiento, se retiró la CPAP a 19 pacientes por mal cumplimiento, con lo que el grupo SAHS tratado con CPAP (SAHS con CPAP) estuvo formado por 71 pacientes y el grupo SAHS sin tratamiento con CPAP (SAHS sin CPAP) por 52 pacientes. En este último grupo hubo 3 pérdidas durante el seguimiento (figura 41).



**Figura 41.** Diagrama de flujo que muestra la distribución de los pacientes con infarto agudo de miocardio durante el periodo de seguimiento. Abreviaturas: IAH=índice de apneas hipopneas durante el sueño; SAHS:síndrome de apneas hipopneas del sueño

No hubo diferencias entre los tres grupos en sus características demográficas, comorbilidad, perfil lipídico o valores espirométricos (tabla 5). Asimismo, tuvieron similares porcentajes de abstinencia tabáquica y de medicación usada durante el seguimiento (tabla 6). Como era de esperar, el IA, el IAH y la somnolencia diurna fueron diferentes entre el grupo sin SAHS con respecto a los otros dos grupos (tabla 6).

**Tabla 5.** Características basales de los pacientes con infarto agudo miocárdico asignados a cada uno de los tres grupos de seguimiento

	Grupo no SAHS (n = 63)	Grupo SAHS con CPAP (n = 71)	Grupo SAHS sin CPAP (n=52)	p
Varones, %	54 (86%)	58 (82%)	48 (92%)	0,244
Edad, años	59 ± 10	58 ± 11	58 ± 11	0,87
IMC, kg/m <sup>2</sup>	26,7 ± 3,1	27,2 ± 3,9	27,4 ± 3,2	0,558
Tabaquismo				0,205
Activo	24 (47%)	22 (31%)	26 (50%)	
Ex	15 (26%)	27 (39%)	16 (31%)	
No	15 (26%)	21 (30%)	10 (19%)	
Paquetes-año	41 ± 18	34 ± 24	38 ± 18	0,305
S Met	31 (66%)	35 (63%)	28 (67%)	0,895
Diabetes	15 (24%)	12 (17%)	11 (21%)	0,606
Hipertensión	9 (19%)	10 (18%)	12 (28%)	0,425
Dislipemia	30 (48%)	26 (37%)	24 (47%)	0,327
ICC	7 (11%)	4 (6%)	8 (15%)	0,202
EVP	3 (5%)	3 (4%)	1 (2%)	0,704
Índice de Charlson	4,1 ± 1,3	3,9 ± 1,4	4,0 ± 1,4	0,813
Clasificación Killip				0,674
I	37 (80%)	46 (72%)	30 (73%)	
II	7 (15%)	13 (20%)	8 (19%)	
III	2 (4%)	5 (8%)	2 (5%)	
IV	0	0	1 (2%)	
Función del VI				
FEVI, %	48 ± 8	48 ± 8	46 ± 9	0,357
FEVI ≥ 40%	25 (40%)	36 (62%)	21 (40%)	0,530
Clasificación NYHA				0,707
I	18 (53%)	26 (58%)	11 (44%)	
II	14 (41%)	17 (38%)	11 (44%)	
III	2 (6%)	2 (4%)	3 (12%)	
TAS, mmHg	115 ± 11	115 ± 11	115 ± 13	0,988
TAD, mmHg	70 ± 8	72 ± 17	70 ± 9	0,563
Colesterol, mg/dl	199,2 ± 54,8	208,2 ± 75,3	220,5 ± 69,9	0,297
LDL, mg/dl	139,1 ± 54,6	145,2 ± 74,1	155,4 ± 67,8	0,478
HDL, mg/dl	40,5 ± 6,5	41,6 ± 9,3	40,8 ± 8,8	0,785
CT/HDL	5,1 ± 2,0	5,2 ± 2,4	5,6 ± 2,1	0,541
TGL, mg/dl	160,0 ± 68,2	152,2 ± 66,2	181,2 ± 91,4	0,150
Gl basal, mg/dl	113,0 ± 38,9	109,3 ± 32,3	107,5 ± 26,2	0,680
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	0,76 ± 0,07	0,77 ± 0,09	0,77 ± 0,08	0,928
IA, h <sup>-1</sup>	0,8 ± 0,8	10,4 ± 9,1 †	9,7 ± 8,1 †	<0,001
IAH, h <sup>-1</sup>	2,8 ± 1,1	22,2 ± 13,8 †	21,0 ± 14,0 †	<0,001
ID, h <sup>-1</sup>	5,8 ± 4,5	17,1 ± 16,7 †	16,2 ± 18,3 †	<0,001
ESS	6,0 ± 4,0	8,6 ± 4,4 ‡	8,4 ± 3,9 ‡	0,001

Los valores se expresan como medias ± desviación estándar o porcentajes.

Abreviaturas: SAHS=síndrome de apneas hipopneas durante el sueño; IMC=índice de masa corporal; S Met=síndrome metabólico; ICC=insuficiencia cardíaca congestiva; EVP=enfermedad vascular periférica; VI=ventrículo izquierdo; FEVI=fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TAS=tensión arterial sistólica; TAD=tensión arterial diastólica; LDL=lipoproteínas de baja densidad; HDL=lipoproteínas de alta densidad; CT=colesterol total; TGL=triglicéridos; GL basal=glicemia basal; FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC=capacidad vital forzada; IA=índice de apneas; IAH=índice de apneas hipopneas; ESS=escala de somnolencia de Epworth. Las comparaciones post-hoc se hicieron con el test de Bonferroni: † p<0,001 vs. Grupo no SAHS; ‡ p<0,01 vs. Grupo no SAHS.

La presión media prescrita de la CPAP fue de  $8 \pm 1$  cm H<sub>2</sub>O y el uso medio diario fue de  $6,1 \pm 1,1$  horas. El periodo de seguimiento clínico fue de  $6,5 \pm 1$  (5-8) años.

**Tabla 6.** Porcentaje de cambio en el hábito tabáquico y en el tratamiento farmacológico a largo plazo\* durante el periodo de seguimiento entre los subgrupos de pacientes con infarto agudo al miocardio

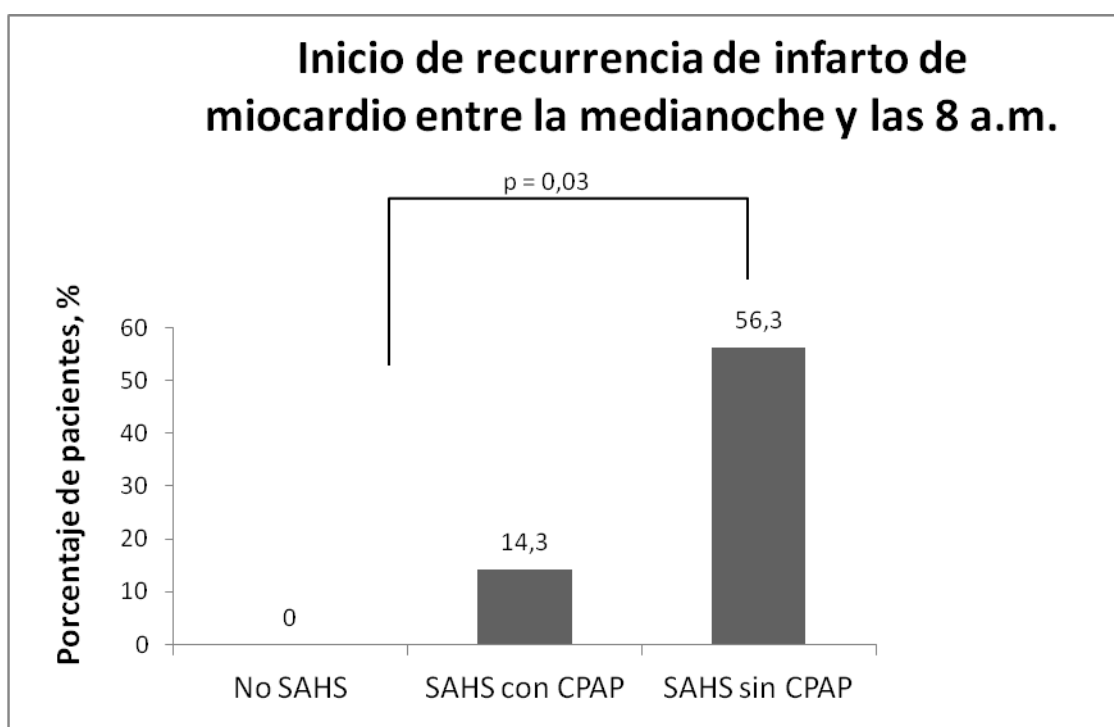
	<b>Grupo No SAHS (n = 63)</b>	<b>Grupo SAHS con CPAP (n = 71)</b>	<b>Grupo SAHS sin CPAP (n=52)</b>	<b>p</b>
Cese del hábito tabáquico, n (%)	19 (70%)	16 (73%)	18 (69%)	0,965
Antiagregación o acenocumarol, n (%)	59 (94%)	66 (94%)	49 (94%)	0,976
Nitratos, n (%)	51 (81%)	56 (79%)	43 (83%)	0,365
IECA, n (%)	13 (41%)	12 (31%)	16 (50%)	0,256
ARA II, n(%)	3 (9%)	4 (10%)	3 (9%)	0,989
Beta bloqueadores, n (%)	22 (69%)	27 (69%)	22 (69%)	0,999
Diuréticos, n (%)	31 (49%)	31 (44%)	27 (52%)	0,696
Antagonistas calcio, n(%)	24 (38%)	25 (35%)	23 (44%)	0,889
Estatinas, n (%)	35 (56%)	40 (56%)	29 (56%)	0,637
ADO, n (%)	12 (19%)	12 (17%)	9 (17%)	0,746
Insulina, n (%)	3 (9%)	0	4 (13%)	0,090

Los valores se expresan como número y frecuencias.

Abreviaturas: IECA=inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II=antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ADO=antidiabéticos orales. \*Por lo menos recibieron 12 meses de medicación durante el periodo de seguimiento

#### **D. RECURRENCIA DE INFARTO DE MIOCARDIO**

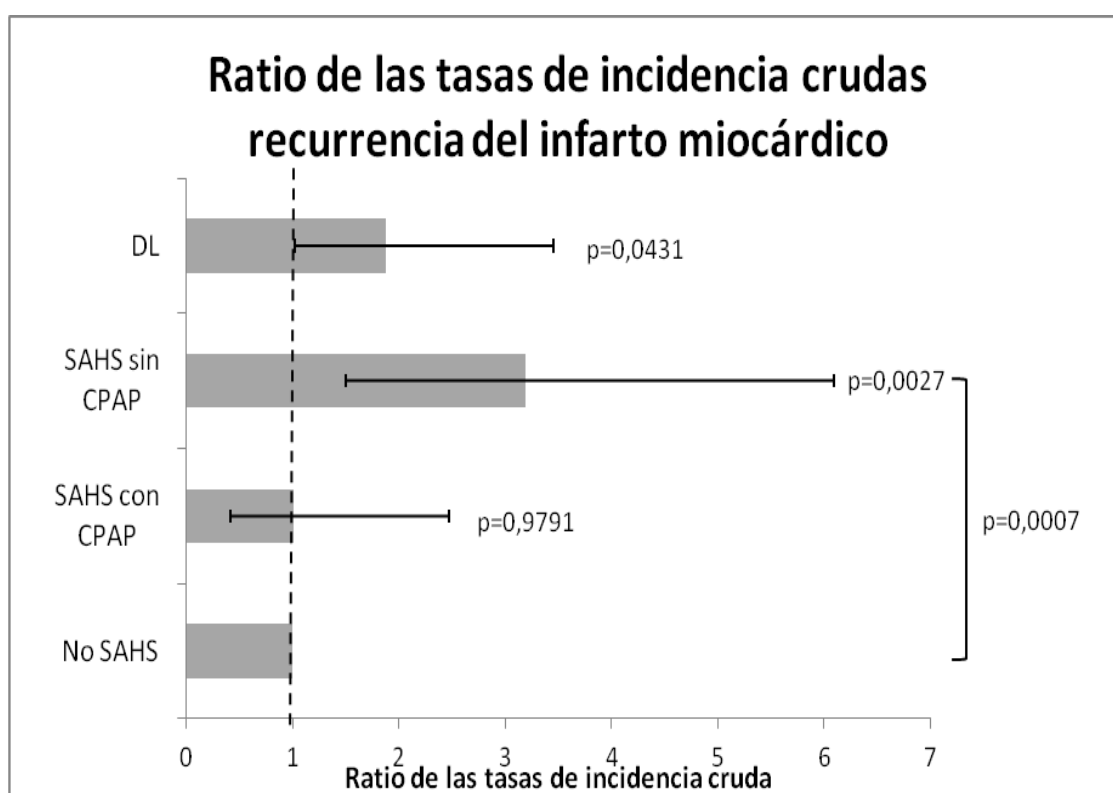
Al evaluar el momento de recurrencia de los síntomas de IAM, se observó que sucedió entre la media noche y las 8 a.m. con más frecuencia en los pacientes con SAHS sin CPAP que en los otros dos grupos (figura 42).



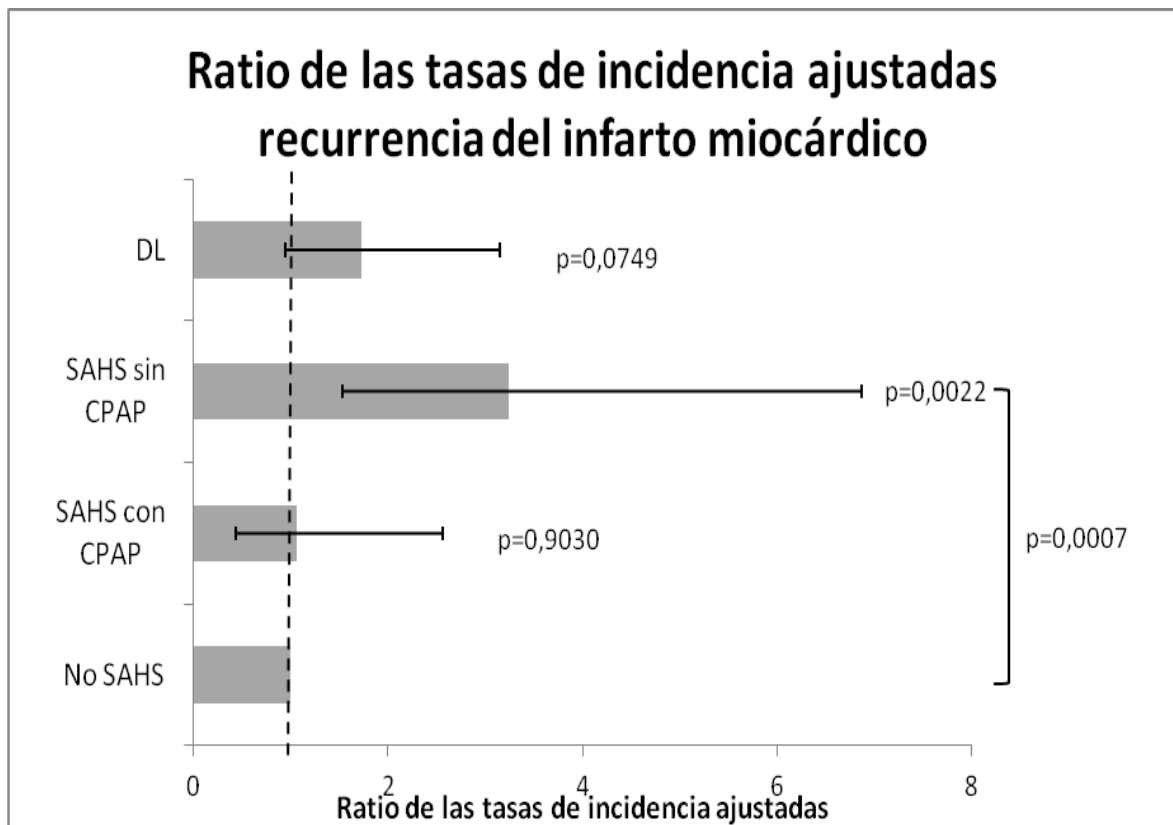
**Figura 42.** Comparación de los porcentajes de recurrencia nocturna del infarto agudo miocárdico entre los grupos No SAHS, SAHS con CPAP y SAHS sin CPAP

## 1. Razón de tasas de incidencia

Tanto en el análisis crudo como en el ajustado para edad, sexo, IMC, número de paquetes-año y diabetes, el grupo SAHS sin tratamiento con CPAP tuvo un mayor riesgo de tener una recurrencia del IAM que los grupos No SAHS y SAHS con CPAP (ratio de incidencia de tasas ajustado [IRR ajustado] 3,241; IC 95%: 1,529-6,871;  $p=0,0022$ ) (figuras 43 y 44). Asimismo, el periodo de tiempo hasta tener un nuevo IAM, tanto en el análisis crudo como ajustado, fue mayor en los sujetos sin SAHS y SAHS tratada con CPAP que en el grupo sin tratamiento con CPAP (*hazard ratio* ajustado 0,157; IC 95%: 0,032-0,761;  $p=0,021$ ) (figuras 45 y 46).



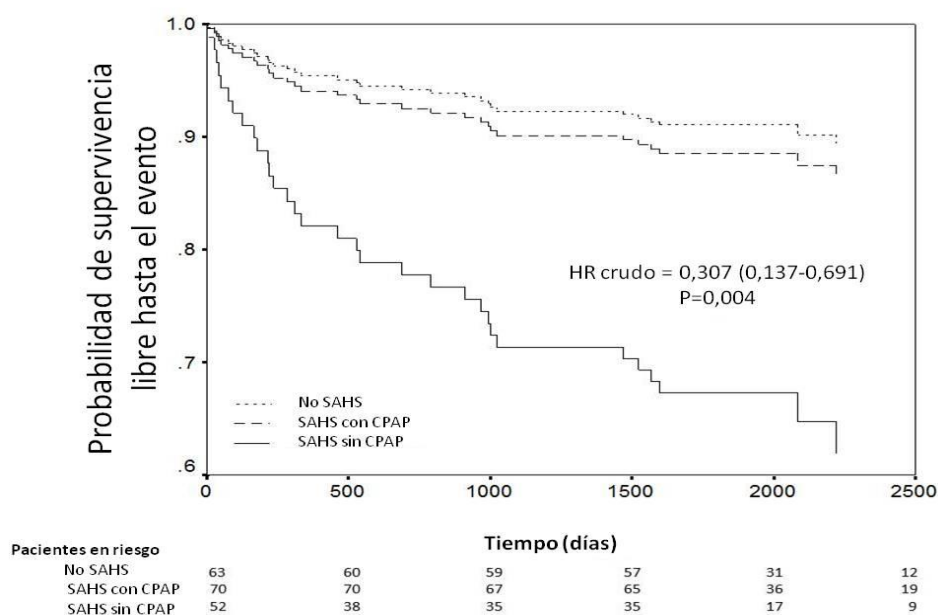
**Figura 43.** Ratio de las tasas de incidencia crudas para la recurrencia del infarto de miocardio. Abreviaturas: DL=dislipemia; SAHS=síndrome de apneas hipopneas del sueño



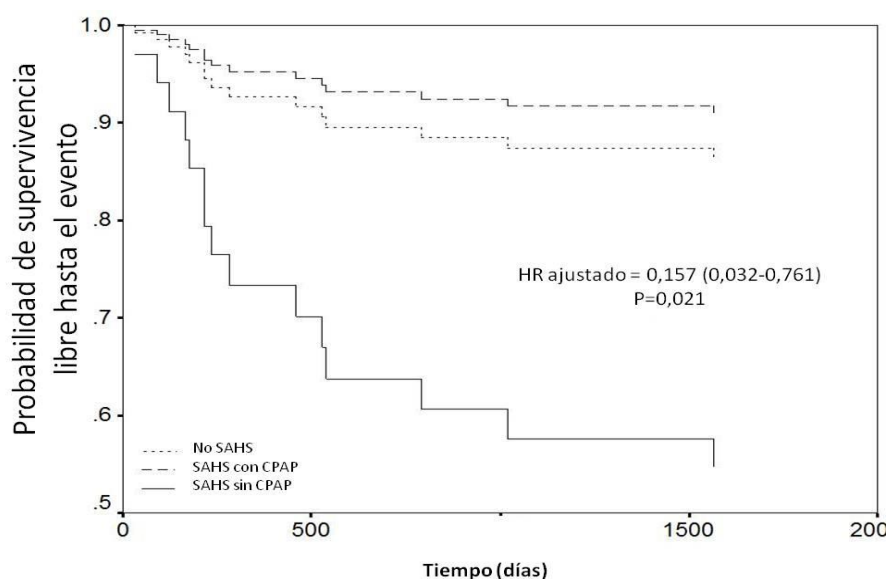
**Figura 44.** Ratio de las tasas de incidencia ajustadas para la recurrencia de infarto de miocardio. Las variables fueron ajustadas por edad, sexo, IMC, paquetes-año y diabetes mellitus. Abreviaturas: DL=dislipemia; SAHS=síndrome de apneas hipopneas del sueño



## 2. Tiempo libre hasta el evento



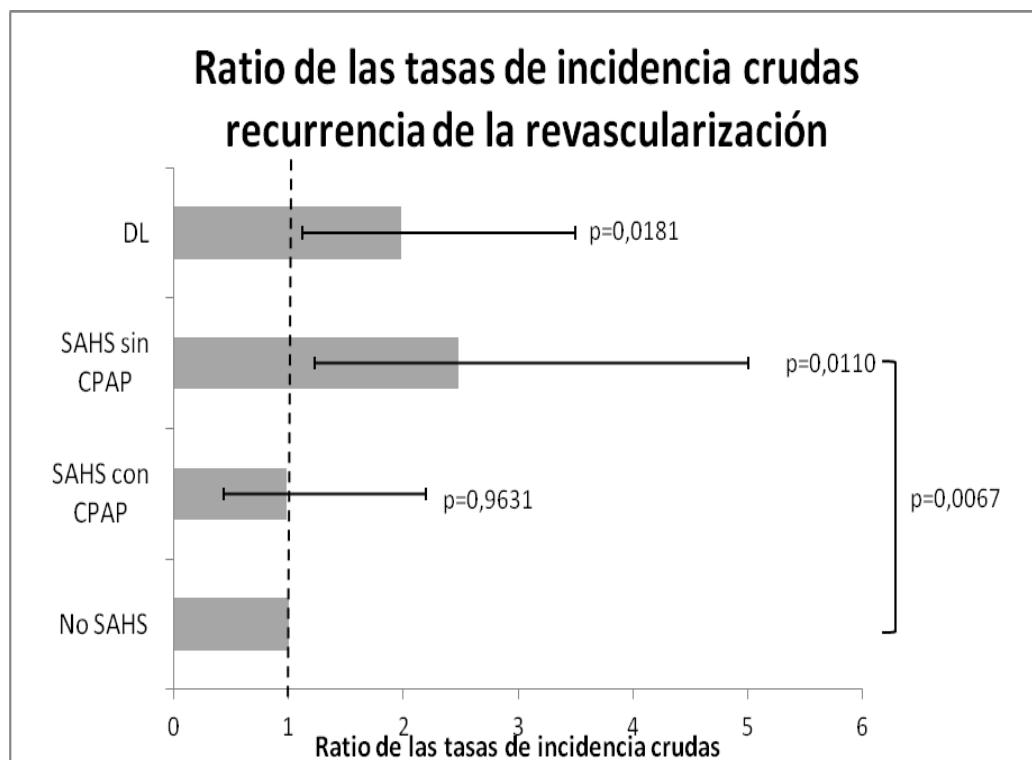
**Figura 45.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la recurrencia del infarto de miocardio en los tres grupos de pacientes. Abreviaturas: IAM=infarto agudo de miocardio; SAHS=síndrome de apneas hipopneas del sueño



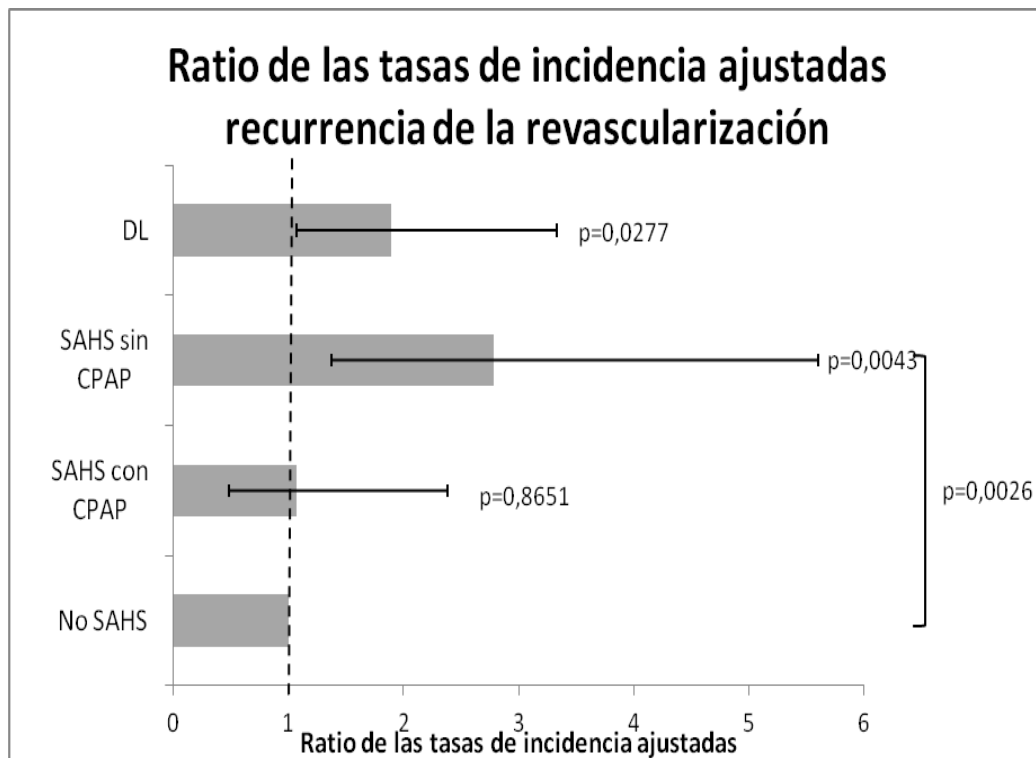
**Figura 46.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la probabilidad ajustada de supervivencia hasta la recurrencia de un evento de infarto agudo de miocardio en los tres grupos de pacientes con IAM. El hazard ratio fue ajustado para edad, sexo, índice de masa corporal, hábito tabáquico, número de paquetes-año, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, diabetes, hipertensión, dislipemia, síndrome metabólico, abstinencia tabáquica y tratamiento farmacológico a largo plazo. Abreviaturas: SAHS=síndrome de apneas hipopneas del sueño; IAM=infarto agudo de miocardio

## **E. NUEVOS PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACIÓN**

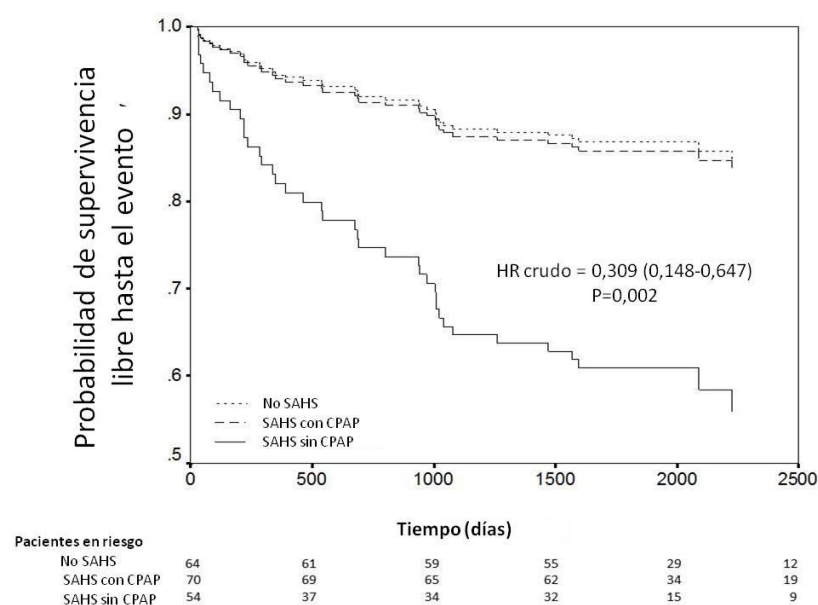
Los pacientes del grupo SAHS sin tratamiento con CPAP tuvieron un mayor riesgo de requerir un nuevo procedimiento de revascularización que el grupo sin SAHS, tanto en el análisis crudo como ajustado (IRR ajustado 2,78; IC 95%: 1,38-5,61;  $p=0,0018$ ) (figuras 47 y 48). Además, el tiempo hasta el primer episodio de revascularización tanto en el análisis crudo como ajustado, fue mayor en los grupos sin SAHS y SAHS tratada con CPAP que en el grupo SAHS sin tratamiento con CPAP (0,154; IC 95%: 0,030-0,787;  $p=0,025$ ) (figuras 49 y 50).



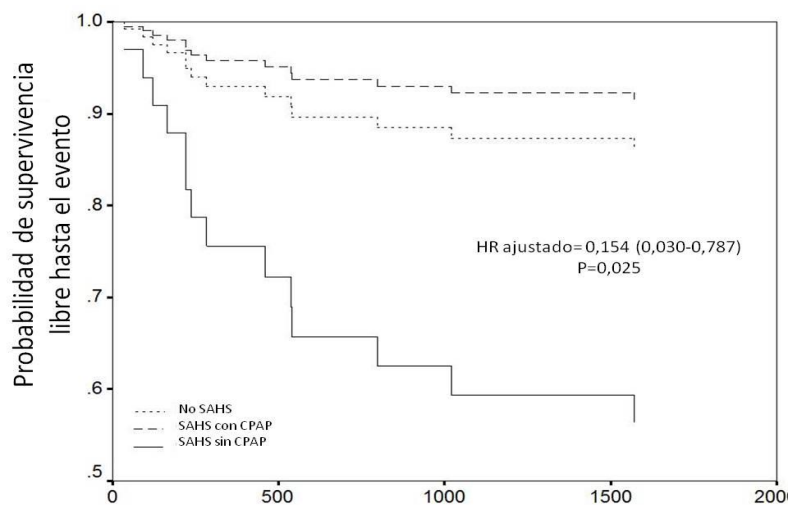
**Figura 47.** Ratio de las tasas de incidencia crudas para la práctica de nuevos procedimientos de revascularización en los pacientes con infarto de miocardio. Abreviaturas: DL=dislipemia; SAHS=síndrome de apneas hipopneas del sueño



**Figura 48.** Ratio de las tasas de incidencia ajustadas para la práctica de nuevos procedimientos de revascularización en los pacientes con infarto. Las tasas están ajustadas para edad, sexo, IMC, paquetes-año y diabetes mellitus. Abreviaturas: DL=dislipemia; SAHS=síndrome de apneas hipopneas del sueño



**Figura 49.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para un nuevo procedimiento de revascularización en los tres grupos del estudio



**Figura 50.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la probabilidad ajustada de supervivencia hasta un nuevo procedimiento de revascularización en los tres grupos de pacientes con IAM. El hazard ratio fue ajustado para edad, sexo, índice de masa corporal, hábito tabáquico, número de paquetes-año, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, diabetes, hipertensión, dislipemia, síndrome metabólico, abstinencia tabáquica y tratamiento farmacológico a largo plazo. Abreviaturas: SAHS=síndrome de apneas hipopneas del sueño; IAM=infarto agudo de miocardio



**V**

**DISCUSIÓN**



## **A. DISCUSIÓN DEL MÉTODO**

Diversos aspectos relacionados con la metodología empleada en este proyecto de investigación requieren un comentario específico.

### **1. Representatividad de los sujetos del estudio**

El proceso de selección de los dos grupos del trabajo proporciona una muestra que podría considerarse altamente representativa de la población.

#### **Grupo casos**

Estuvo conformado por pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) ingresados consecutivamente en la unidad coronaria del Hospital Universitario La Paz. Mediante este criterio de inclusión se minimizaron los sesgos de selección, obteniendo una muestra con representación de ambos sexos (26 mujeres y 166 varones) y de los distintos grupos etáreos (edad media  $59 \pm 11$  años). Si bien, la selección de pacientes se hizo en función de la disponibilidad de técnico y polisomnógrafo, ésta se efectuó de forma ciega, sin conocimiento previo de la gravedad ni de las características clínicas de los sujetos. Por esta razón estimamos que no supone una fuente de sesgos en la selección de los casos.

#### **Grupo control**

Para conseguir que ambos grupos sean similares, se exigió que los sujetos control estuviesen pareados de acuerdo al sexo, edad e índice de masa corporal con el grupo de casos. Esto nos permitió controlar posibles factores de confusión que pudieran influir en los resultados, en caso de que los grupos no hubiesen sido comparables. Asimismo, la



selección de estos sujetos se llevó a cabo de la misma área geográfica de Madrid que les correspondían a los pacientes con IAM.

## **2. Definición del grupo casos**

Se considera que el desarrollo de placas ateroscleróticas y su posterior erosión y ruptura en una o más arterias coronarias es el proceso que se da con más frecuencia en la aparición del IAM. Sin embargo, no siempre se encuentran lesiones ateroscleróticas coronarias en los pacientes que sufren un IAM (382), por lo que la detección de cardiopatía isquémica no puede valorarse solamente con la búsqueda de estas lesiones. Asimismo, el IAM demanda inmediatas e importantes implicaciones terapéuticas y conlleva sustanciales consecuencias para el paciente y su familia en diferentes aspectos psicológicos, profesionales, económicos y sociales (383). Por estas razones, se consideró que dentro del abanico de procesos que se dan en la cardiopatía isquémica, el IAM es el más trascendental y relevante tanto a nivel del paciente como desde una visión de salud pública.

Para el diagnóstico del IAM se siguieron las recomendaciones que estaban vigentes en el periodo de selección de los pacientes del estudio. Éstas fueron publicadas en 2000 por la *European Society of Cardiology* y por el *American College of Cardiology Committee* (358). Antes de la publicación de esta guía, se aceptaban los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que exigían dos de tres criterios diagnósticos: síntomas típicos, elevación enzimática, o alteraciones electrocardiográficas con aparición de ondas Q. Sin embargo, esta recomendación carecía de una definición precisa, lo que afectaba tanto a la actividad asistencial como a

la homogeneidad de estudios epidemiológicos y de ensayos clínicos, que exigían unos criterios más exactos y precisos. Por esta razón, se desarrolló el consenso conjunto de la *European Society of Cardiology* y del *American College of Cardiology Committee*, que establecía criterios clínicos, enzimáticos, electrocardiográficos o de revascularización coronaria para la definición del IAM. Los autores del consenso subrayaron que la troponina y la CK-MB se comportaban como biomarcadores cardiacos específicos y, unos valores por encima del percentil 99 de sus valores normales indicaban necrosis miocárdica. Asimismo, también enfatizaron que los cambios electrocardiográficos sugerentes de isquemia miocárdica, como las alteraciones en el segmento ST y la aparición de ondas Q, debían acompañarse de una elevación en las enzimas cardiacas para reflejar necrosis miocárdica. Igualmente, señalaron que no siempre existen alteraciones en el electrocardiograma durante la instauración de la necrosis cardiaca, por lo que es necesaria la detección de variaciones en los niveles de las enzimas cardiacas. En su conjunto, lo que pretendía este consenso era conseguir una alta sensibilidad y especificidad en los métodos diagnósticos de la necrosis cardiaca, aconsejando el uso de biomarcadores cardiacos, lo que permitiría conocer mejor la incidencia y prevalencia de la enfermedad y, por otro lado, tener una monitorización más fiable del impacto de los tratamientos y de las medidas de salud pública adoptadas para su prevención. Asimismo, el otro objetivo de este consenso era tener en los ensayos clínicos una definición clara del IAM, para usarla tanto en los objetivos como en los criterios de inclusión del estudio. Sin embargo, el reciente desarrollo de pruebas más sensibles para detectar la necrosis cardiaca, sobre todo en pacientes críticos sometidos a procedimientos coronarios percutáneos o cirugía cardiaca, obligó a revisar estas normas y a una reciente actualización de los criterios diagnósticos (383).

### **3. Diagnóstico de síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS)**

A todos los pacientes se les hizo un registro polisomnográfico para el diagnóstico del SAHS y se usaron los criterios de *Rechtschaffen y Kales* (367) vigentes en esos años para su lectura. Tanto las normativas de la *American Academy of Sleep Medicine* (384), como de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (385), recomiendan que se debe efectuar una polisomnografía para el diagnóstico de los trastornos respiratorios del sueño en pacientes con comorbilidades cardiovasculares. A pesar de los esfuerzos para desarrollar aparatos portátiles que permitan una rápida detección del SAHS, el registro polisomnográfico nocturno sigue siendo el patrón oro para su diagnóstico. Así, *Ross et al.* (386), en un metaanálisis de 71 artículos que incluían a 7.572 pacientes en total, compararon el comportamiento de la polisomnografía con el de distintos aparatos poligráficos multicanales para el diagnóstico del SAHS. Encontraron hasta un 17% de falsos negativos y más de un 31% de falsos positivos cuando se usaban los registros ambulatorios no vigilados. En trabajos tipo metaanálisis posteriores, se ha observado que los registros portátiles de pocos canales (hasta 6 canales de registro), sólo deberían recomendarse a sujetos con una alta probabilidad pre-test de SAHS. Sin embargo, en poblaciones con comorbilidades importantes, como son las enfermedades cardiovasculares, se debería recomendar un registro polisomnográfico (387, 388). Una de las razones que justifica esta recomendación es que en la mayoría de los estudios de validación desarrollados hasta la fecha, se han excluido a enfermos con comorbilidades importantes y, por otro lado, se han incluido a pacientes con una clínica muy sugestiva de trastornos respiratorios durante el sueño. Además, la mayor parte de los trabajos de validación se han efectuado en pacientes de edad media, excluyendo a mayores de 65 años. Pese a estas limitaciones, la alta prevalencia de SAHS en nuestro medio (11), justifica plenamente el

uso clínico de registros portátiles no vigilados para ayudar a controlar las listas de espera existentes en las unidades de trastornos respiratorios del sueño.

Aparte de la técnica usada para establecer el diagnóstico de SAHS, también es importante definir el momento más oportuno para realizarla con respecto al debut del IAM. En los trabajos iniciales diseñados para valorar la prevalencia del SAHS en la cardiopatía isquémica aguda, las pruebas diagnósticas se efectuaban en un periodo muy impreciso, que se extendía hasta los 4-21 meses después del alta de la unidad coronaria (305,312). Esto supone una potencial fuente de error de considerable importancia, ya que el control parcial o total de otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, tabaquismo, dislipemia o hipertensión, entre otros) puede originar confusión en la interpretación de una posible relación.

Para evitar este problema, otros investigadores han preferido el registro de sueño en la fase aguda del infarto de miocardio, aunque con resultados discordantes. Así, *Skinner et al.* (313) no encontraron diferencias en el IAH entre registros poligráficos realizados en la unidad coronaria y a las seis semanas del alta. Solamente observaron que el IAH en posición supina disminuía en el segundo registro ( $33,1 \pm 25,0$  vs  $19,2 \pm 17,9$ ,  $p = 0,019$ ). Del mismo modo, *BaHammam* (319) tampoco encontró diferencias ni en el IAH global ni en el IAH de eventos obstructivos al repetir el registro de sueño vigilado a los seis meses del evento agudo. Por último, en una observación más reciente, *Schiza et al.* (321) llevaron a cabo tres registros polisomnográficos a pacientes ingresados en una unidad coronaria, a los tres días, al mes y a los seis meses del síndrome coronario agudo. Tras comparar estos registros, no detectaron cambios en variables como el IAH, índice de desaturaciones (ID) o la saturación media de oxihemoglobina. Sin embargo, identificaron una afectación de la arquitectura del sueño

en la fase aguda del IAM, describiendo una disminución del tiempo total de sueño (TST), de la eficiencia del sueño, del sueño de ondas lenta y del sueño REM. Por otro lado, tanto la vigilia intrasueño como la latencia al sueño fueron mayores en la primera polisomnografía.

En nuestro caso, se hizo el registro polisomnográfico diagnóstico en los 3 primeros días del IAM. Esto permitió analizar el efecto de todos los factores de riesgo concurrentes en el momento de desarrollar el episodio isquémico agudo e identificar precozmente a los enfermos susceptibles de una intervención terapéutica específica con CPAP. De hecho, existe un gran interés por conocer si el tratamiento precoz con CPAP de los pacientes ingresados en una unidad coronaria que también sufran un SAHS, podría mejorar el pronóstico de la cardiopatía isquémica y actualmente está en marcha un ensayo clínico multicéntrico para evaluar esta posibilidad (389).

#### **4. Diseño**

En este trabajo, se optó por un diseño observacional, en el que a todos los pacientes con SAHS se les ofreció tratamiento con CPAP. En caso de plantear un diseño de ensayo clínico, se hubiese tenido que hacer una asignación aleatoria del tratamiento con CPAP frente a un control en dos ramas independientes. Pese a que actualmente existe un importante número de ensayos clínicos con periodo de reclutamiento abierto en este grupo de enfermos, el CEIC de nuestro centro consideró que no era admisible privar de un tratamiento efectivo para el SAHS a todos los pacientes del protocolo, por lo que la elección del diseño observacional resultó obligada.

La evaluación del papel terapéutico de la CPAP en el SAHS siempre ha tenido dificultades en la elección del placebo más adecuado. En la actualidad, muchos estudios emplean dispositivos tipo CPAP *sham*. Estos equipos se caracterizan por tener una válvula espiratoria más amplia, una resistencia en la unión con la tubuladura y un orificio en la mascarilla facial para evitar la reinhalación. Pese a ello, la CPAP *sham* parece inducir alguna alteración sobre la eficiencia del sueño, el índice de despertares y el IAH (390). Sin embargo, a pesar de ser de gran utilidad para estudios con una intervención a corto plazo, es prácticamente imposible mantenerla durante un largo periodo de tiempo, como el que contempla nuestro protocolo. De igual manera, se ha señalado que estos dispositivos no cumplirían adecuadamente las características necesarias para ser considerados como un tratamiento placebo, ya que no debería tener efectos sobre las variables a valorar y, en el caso de la CPAP *sham*, sobre todo en pacientes con trastornos leves, puede interferir en la calidad del sueño, relacionarse con una mayor somnolencia diurna y facilitar resultados favorables con el tratamiento activo (391). Todo ello determina que se mantenga una cierta controversia sobre si la CPAP *sham* debe ser considerada un auténtico placebo o tiene un efecto nocebo (392).

Otro aspecto crítico para cualquier análisis del efecto de la CPAP es el control del cumplimiento. En nuestro trabajo, se ha considerado como adecuado un uso diario medio de la CPAP superior a 3,5 horas, obtenido por la lectura del contador del equipo. Se acepta que el cumplimiento declarado por el paciente induce una sobreestimación de la adherencia al tratamiento. Así, se ha descrito una diferencia de dos horas entre el cumplimiento referido por el paciente y el obtenido mediante la lectura de los dispositivos ( $6,1 \pm 0,3$  vs.  $4,9 \pm 0,3$  horas/noche, respectivamente) (393). En otro artículo, haciendo uso de microprocesadores internos para medir la presión de la

maskarilla, se observó una sobreestimación del cumplimiento referido por los pacientes de  $70 \pm 110$  minutos/día, con respecto a lo registrado con los microprocesadores (394).

Todavía no existe un consenso universal sobre el tiempo mínimo de tratamiento con CPAP que resulta necesario para controlar la evolución y complicaciones del SAHS. Se ha señalado que para la mejoría de la somnolencia diurna, medida tanto con pruebas subjetivas como objetivas, son precisas por lo menos cinco horas de uso de CPAP por noche (395). En otro análisis, un cumplimiento de 3,5 h/noche fue suficiente para observar una mejoría en la sintomatología asociada al SAHS, como el ronquido y la somnolencia diurna, aunque no en las puntuaciones objetivas de la somnolencia diurna (396). *Weaver et al.* (397) describieron que en pacientes con SAHS grave, el cumplimiento del tratamiento con CPAP de 4 h/noche se asociaba a una menor somnolencia diurna medida con la escala de Epworth, aunque eran necesarias 7,5 h/noche de tratamiento para tener un registro normal en la prueba de latencias múltiples del sueño, lo que indicaría que el cumplimiento adecuado del tratamiento está relacionado tanto con las horas de uso como con la variable de efecto que se mide. Así, *Faccenda et al.* (361), en un protocolo aleatorizado y controlado con placebo, encontraron que el tratamiento con CPAP durante  $\geq 3,5$  h/noche se asociaba a una disminución de la presión arterial diastólica ( $81,5 \pm 1,2$  vs.  $79,6 \pm 1,2$  mm Hg,  $p = 0,03$ ; respectivamente) y de la presión arterial sistólica ( $133,1 \pm 2,8$  vs.  $129 \pm 2,1$  mm Hg,  $p = 0,009$ , respectivamente) registradas durante 24 horas. Precisamente, nosotros hemos empleado este mismo punto de corte para definir un cumplimiento adecuado del tratamiento con CPAP, ya que era el dato más contundente en el momento de su diseño. Sin embargo, dos trabajos recientes sugieren que podría resultar necesario un mayor tiempo de cumplimiento para obtener un efecto protector cardiovascular. Así, *Barbé et al.* (398) aleatorizaron a 359 pacientes hipertensos con SAHS (IAH  $45 \pm 20$  h<sup>-1</sup>) a

recibir CPAP o medidas higiénico-dietéticas durante un año y detectaron que la CPAP originaba una disminución media de la presión arterial sistólica en 1,89 mmHg y de la presión arterial diastólica en 2,19 mmHg resultando más acusada cuando el uso de la CPAP superaba las 5,6 horas. Recientemente, en otro estudio multicéntrico, paralelo, aleatorizado y controlado, *Barbé et al.* (399) no encontraron diferencias en la razón de densidad de incidencias de hipertensión arterial o eventos cardiovasculares (IAM no fatal, ictus no fatal, ataque isquémico transitorio, hospitalización debido a angina inestable o arritmia, insuficiencia cardíaca o muerte de causa cardiovascular) entre el grupo en tratamiento con CPAP y el grupo control. Sin embargo, los pacientes con una adherencia a la CPAP de al menos 4 h/noche, tenían una menor razón de densidad de incidencia que el grupo control (IDR: 0,69, IC95% 0,50 – 0,94; p= 0,02).

El tipo de diseño prospectivo y longitudinal de nuestro trabajo, en el que se comparó la recurrencia de IAM entre pacientes con cardiopatía isquémica sin SAHS, con SAHS no tratado o con SAHS tratado con CPAP ofrece varias ventajas. Se puede considerar que es un buen reflejo de la situación clínica real, puesto que se ofreció tratamiento con CPAP a todos los pacientes en los que se identificó un SAHS. La selección de los pacientes incluidos fue aleatorizada, lo que eliminó el sesgo de selección. Asimismo, en el análisis de los datos se usó la información de todos los sujetos incluidos, y no se retiró a aquellos que tuvieron una mala adherencia al tratamiento con CPAP. Este diseño, por lo tanto, es similar al empleado por *Marín et al.* (84), que siguieron a pacientes con SAHS de diferente gravedad, roncadores simples y controles sanos durante diez años. Estos autores (84) ofrecieron tratamiento con CPAP a todos aquellos sujetos que tenían un SAHS grave y que aceptaron usarla. Al igual que en nuestra cohorte, no practicaron otra intervención terapéutica diferente a los propios



protocolos del centro hospitalario, con lo que se trató de representar la situación clínica real habitual.

Otras ventajas de nuestro diseño proceden del número de pacientes incluidos, que es superior al de otros trabajos con objetivos similares (356). Asimismo, contar con un grupo control sin cardiopatía da mayor validez de los resultados obtenidos. Por otro lado, a pesar de que el SAHS es más frecuente en hombres (11), nosotros hemos estimado conveniente incluir tanto a hombres como a mujeres, ya que se ha visto que el IAM y el SAHS estarían asociados de manera independiente del sexo (307, 308). Más aún, como el sexo masculino es considerado un factor de riesgo cardiovascular, podría favorecer la recurrencia de infartos, por lo que al incluir a ambos sexos es posible controlar mejor esta variable. Otra ventaja del diseño fue el largo periodo de seguimiento ( $6,5 \pm 1$  años), considerablemente superior al empleado por otros autores (224).

Algunos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre el SAHS leve y la cardiopatía isquémica (222). Sin embargo, no todos los que han valorado el papel de la CPAP en la cardiopatía isquémica han incluido sujetos con SAHS leve (224, 356, 357). En nuestro protocolo, no nos hemos limitado a pacientes con SAHS moderado y grave, ya que teníamos la intención de conocer la asociación del SAHS en general, independientemente de la gravedad, con la cardiopatía isquémica, así como el efecto que tendría el tratamiento con CPAP en todos los estratos de gravedad del SAHS.

Por último, resaltar que los grupos comparados fueron homogéneos en cuanto a las variables demográficas y a los factores de riesgo cardiovascular. Es decir, tanto el grupo tratado y no tratado con CPAP, como el grupo control, tuvieron características basales y comorbilidades similares. En otros trabajos publicados, los grupos

comparados no fueron totalmente homogéneos. En el artículo de *Cassar et al.* (357) existían importantes diferencias en las características antropométricas de los grupos, mientras que en el de *Wang et al.* (224), la distribución del IMC, del sexo y del perfil lipídico fue diferente entre los distintos subgrupos.

## **5. Titulación de la presión positiva continua en la vía aérea**

El método tradicional para obtener la presión óptima de CPAP consiste en una polisomnografía completa en un laboratorio de sueño. No obstante, desde hace varias décadas se han propuesto otras alternativas como la utilización de fórmulas matemáticas, estudios nocturnos parciales y dispositivos de CPAP automática (400).

Existen varios trabajos controlados y aleatorizados que evalúan la efectividad de los dispositivos automáticos para titular la presión óptima de CPAP (401-406). La mayoría, consiguieron una titulación correcta y obtuvieron una presión similar a la alcanzada mediante polisomnografía. Además, la presión de titulación se mantuvo estable incluso ocho meses después (406). *Series* (404) comprobó que la titulación con un dispositivo automático en el domicilio de 40 pacientes resultaba correcta y originaba una mejoría clínica en 38 de ellos. De los dos sujetos que no mejoraron, uno tenía apneas centrales y otro fue atribuido al mal funcionamiento del aparato.

*Masa et al.* (403) compararon, en 109 sujetos con SAHS grave, el efecto de 12 semanas de tratamiento con CPAP titulada por polisomnografía (34 enfermos), un equipo automático [Autoset-T] (36 sujetos) y la fórmula de *Hoffstein* modificada (en los 39 restantes). No evidenciaron diferencia alguna en la mejoría clínica, la calidad de

vida, el IAH residual, el índice de arousals, la SaO<sub>2</sub> nocturna y el porcentaje de sueño 3 y 4 no REM.

Otras investigaciones también han demostrado que los enfermos con SAHS que son tratados con CPAP a una presión establecida mediante un dispositivo automático logran una disminución del IAH y del índice de arousals, un aumento de la proporción de sueño 3-4 no REM y una mejoría en la SaO<sub>2</sub> nocturna (401, 404). Asimismo, se ha demostrado que la mejoría en la hipersomnolencia diurna fue similar a la obtenida con una presión de CPAP titulada de forma convencional (405).

La adherencia al tratamiento en nuestro caso fue excelente ( $6 \pm 1$  horas/noche) y es superior a la obtenida en otros trabajos que evalúan la misma después de fijar la presión con un dispositivo automático. Así, *Teschler et al.* (406) consiguieron una adherencia de  $5,7 \pm 0,1$  horas/noche en un estudio en 20 pacientes y *Gagnadoux et al.* (402) de  $5,25 \pm 1,82$  horas/noche en otro de 22 enfermos.

El mayor problema que plantean los aparatos automáticos de titulación de CPAP es la existencia de fugas la noche en la que se efectúa el procedimiento. La fiabilidad de estos dispositivos también disminuye si existe un alto porcentaje de apneas centrales. Los enfermos de nuestro trabajo fueron adiestrados previamente para utilizar de manera correcta el dispositivo y las mascarillas. El sistema automático fue empleado durante tres noches consecutivas en cada sujeto y se evaluó posteriormente la existencia de excesivas fugas.

## **6. Variables de confusión: comorbilidades y factores de riesgo**

La mayoría de los individuos de la población general tienen uno o más factores de riesgo a lo largo de su vida para desarrollar enfermedad cardiovascular y, por otro lado, casi un 90% de los eventos cardíacos isquémicos se dan en sujetos que tienen por lo menos un factor de riesgo cardíaco (407, 408). Los estudios *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* y el *Chicago Heart Association Project in Industry* observaron la magnitud de las diferencias de riesgo de enfermedad cardíaca isquémica en una población de 366.599 sujetos seguida durante 16 y 22 años, respectivamente (409). Detectaron que la dislipemia, la hipertensión, el tabaquismo y la intolerancia a la glucosa incrementaban la mortalidad cardiovascular, tanto en hombres como en mujeres. A partir de éste y de otros trabajos similares desarrollados en Australia y Asia (410-412), se alcanzó un mayor conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular implicados en la mortalidad coronaria y se crearon modelos de riesgo multivariados, que permiten predecir el riesgo de eventos cardiovasculares en un futuro (413).

Debido a la confusión que podrían generar estas variables en nuestro protocolo, resultó necesario controlarlas para no sesgar los resultados obtenidos y darle mayor validez a las observaciones alcanzadas. Así, los modelos estadísticos de regresión para valorar la recurrencia de IAM o de revascularización coronaria, fueron ajustados para edad, sexo, IMC, hábito tabáquico, dislipemia e hipertensión arterial. A su vez, para la definición de HTA y dislipemia se usaron los criterios médicos actuales, que establecen el diagnóstico de HTA cuando se toma medicación antihipertensiva o se obtiene una media de presión arterial durante la monitorización de 24 horas superior a 135/85 mmHg (378). Se estableció el diagnóstico de dislipemia cuando el perfil lipídico sobrepasaba los siguientes punto de corte: colesterol total  $\geq$  220 mg/dl, triglicéridos  $\geq$

180 mg/dl, lipoproteínas de alta densidad (HDL)  $\leq$  40 mg/dl y lipoproteínas de baja densidad (LDL)  $\geq$  150 mg/dl (377). Por otro lado, basándonos en los hallazgos de tres metaanálisis que demuestran que el síndrome metabólico incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular (414-416), se incorporó esta variable en los modelos de evaluación de riesgos, lo que resulta novedoso respecto a otros trabajos similares que no controlaron esta variable en sus resultados finales (355-357). Finalmente, la limitación al flujo aéreo también podría comportarse como un factor de riesgo cardíaco (417) y estaría infradiagnosticada en la población con cardiopatía isquémica (418, 419), por lo que también ajustamos nuestros resultados para limitación al flujo aéreo.

Sin embargo, a pesar del interés por controlar todas las variables de confusión, no resulta posible alcanzar un control absoluto. Así, no hemos considerado algunos factores que pueden contribuir a la aparición de eventos isquémicos coronarios, como el inicio precoz de la aterosclerosis, la disfunción endotelial o la inflamación sistémica. Tampoco hemos analizado, de forma sistemática, algunos factores de riesgo psicosociales, como los trastornos emocionales y el estrés. Sin embargo, parece evidente que su trascendencia debe ser menor a la de la edad, la diabetes, el tabaquismo o la HTA.

## **7. Identificación y definición de las variables de seguimiento**

Las variables principales de seguimiento establecidas en este proyecto de investigación fueron el reinfarto y la revascularización coronaria. Estimamos más adecuado analizar variables concretas en lugar de variables compuestas (“*composite end-points*”) para darle una mayor precisión a nuestras observaciones. En algunos

trabajos similares (356, 357), se usan variables compuestas que engloban reinfarto, revascularización, mortalidad, descompensación de insuficiencia cardiaca u otros eventos. La utilización de variables compuestas permite detectar efectos favorables del tratamiento con CPAP, que no habrían sido identificados al evaluar cada variable por separado, pero le restan rigor al diseño y disminuyen su relevancia para la toma de decisiones clínicas. Por otro lado, las variables de seguimiento establecidas en este proyecto tienen importancia tanto clínica como pronóstica. Así, los sujetos con un IAM previo muestran una mayor mortalidad y más riesgo de complicaciones que las que aparecen en un primer IAM (420-422). Asimismo, el alto coste sociosanitario derivado del IAM tiene gran repercusión en la economía de un país y, actualmente, en España, genera uno de los mayores costes para el sistema sanitario. Por ello, la enfermedad coronaria continúa siendo la principal causa de muerte en varios países del mundo, y origina una elevada discapacidad física y psíquica en los sujetos afectados. En este sentido, se ha procurado alcanzar la mayor precisión posible en la definición de las variables de seguimiento. Así por ejemplo, la recurrencia del infarto se definió de acuerdo a las guías de la OMS y a la tercera definición universal del infarto de miocardio (383, 423), que establecen un periodo mínimo de al menos 28 días tras el IAM incidente.

## **8. Fortalezas y limitaciones**

### **Fortalezas**

Es posible que la evaluación de los efectos de la CPAP en pacientes con enfermedad coronaria de nuestro protocolo tenga algunas fortalezas adicionales.

Sabemos que éste es el estudio con mayor tamaño muestral y más largo periodo de seguimiento, llevado a cabo tanto en hombres como en mujeres, y que incluye también a pacientes con SAHS leve. Además, los tres subgrupos de pacientes con IAM evaluados (no SAHS, SAHS tratado con CPAP y SAHS no tratado) resultaron homogéneos, circunstancia que no ha sido alcanzada en artículos previos (79, 425).

### Limitaciones

Nuestro proyecto de investigación, sin embargo, tiene varias limitaciones. A pesar del esfuerzo para controlar la mayor cantidad de factores de riesgos, no fue posible hacerlo con todas las potenciales variables de confusión, como el inicio precoz de la aterosclerosis.

No se hizo una asignación aleatorizada al tratamiento con CPAP, lo que hubiera dado un mayor grado de evidencia a los resultados obtenidos. La recomendación de considerar el tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS y cardiopatía establecida por las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento del SAHS vigentes en nuestro medio en el momento de iniciar el trabajo fue considerada un obstáculo para el desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado (426). Sin embargo, somos conscientes de la necesidad de este tipo de protocolos con objeto de disponer de un alto grado evidencia para la recomendación del tratamiento con CPAP en este grupo de pacientes.

Tampoco hemos ejecutado una medida directa de la progresión de la lesión coronaria, debido a que el amplio tamaño muestral y el tiempo de seguimiento prolongado hicieron difícil llevar a cabo estas medidas sistemáticamente.

## **B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

En nuestro trabajo hemos encontrado que el SAHS y el IAM se encuentran asociados con un efecto dosis-respuesta. Asimismo, hemos comprobado que el tratamiento con CPAP disminuye el riesgo de recurrencia del infarto y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en pacientes con IAM y SAHS.

A continuación, se comentan los aspectos más relevantes de estos hallazgos.

### **1. Asociación síndrome de apneas-hipopneas del sueño e infarto agudo de miocardio**

Nuestros datos muestran que el SAHS está asociado al IAM de forma independiente de otros factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes, el síndrome metabólico, la edad, el sexo y el índice de masa corporal. En los análisis de regresión logística efectuados, sólo el síndrome metabólico y el cociente TC/HDL se mantuvieron como factores de riesgo independientes de IAM para cualquier punto de corte del IAH ( $\geq 5 \text{ h}^{-1}$ ,  $\geq 15 \text{ h}^{-1}$  y  $\geq 30 \text{ h}^{-1}$ ).

Es importante señalar que no pudimos valorar el riesgo que tendrían la edad y la obesidad en la aparición del IAM, ya que en el diseño, ambas variables se usaron para parear a los sujetos controles con los pacientes con IAM. Asimismo, la diabetes, que en artículos similares se ha descrito como un factor de riesgo de cardiopatía isquémica (312, 317), no se asoció al IAM en nuestro caso, probablemente debido a su estrecha relación con el índice de masa corporal. Así, en otros proyectos de investigación con diseño caso-control en pacientes con enfermedad coronaria, tampoco se encontró que la



diabetes se comportase como un factor de riesgo coronario independiente, a diferencia del SAHS (307, 308).

Si bien, parece que el SAHS se comporta como un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica, aún no se conoce con exactitud a partir de qué punto de corte del IAH este riesgo empieza a ser significativo. *Hung et al.* (305) describieron hace más de 20 años que el SAHS se comportaba como un factor de riesgo de enfermedad coronaria sólo cuando el índice de apneas era mayor a  $5,3 \text{ h}^{-1}$ . Sin embargo, otros autores han encontrado distintos puntos de corte y, en este sentido, *Peker et al.* (312, 350) observaron un mayor riesgo cardiovascular a partir de un  $\text{IAH} \geq 10 \text{ h}^{-1}$ , mientras que *Skinner et al.* (313), *Nakashima et al.* (316), y *Lee et al.* (317) describieron un incremento del riesgo a partir de un  $\text{IAH} \geq 15 \text{ h}^{-1}$ . Nosotros hemos observado que un trastorno respiratorio del sueño leve ( $\text{IAH} \geq 5 \text{ h}^{-1}$ ) ya se acompaña de un mayor riesgo de infarto de miocardio (*odds ratio* 5,082; IC95% 1,332-19,397). Existen ciertas justificaciones que le confieren una especial relevancia a nuestros resultados frente a los encontrados en otros trabajos. Nuestra serie es una de las más numerosas e incluye a ambos sexos. Así, el estudio de *Hung et al.* (305) no incluyó mujeres y el estudio de *Lee et al.* (317), incluyó en su gran mayoría a hombres (casi un 98% del total de pacientes estudiados). Por otra parte, tanto los trabajos de *Peker et al.* (312, 350), como el de *Nakashima et al.* (316) consideraron menos de 100 sujetos en sus series y el de *Skinner et al.* (313) valoró sólo a 26 pacientes. Otro aspecto importante de nuestros resultados es que sólo hemos incluido a pacientes con IAM, a diferencia de otras series que asignaron al grupo de casos a enfermos con cardiopatía isquémica aguda y crónica (angina de pecho), lo que podría representar un sesgo de inclusión y, por tanto, repercutir en los resultados obtenidos (307, 308, 312, 313). En ese sentido, se ha observado que los pacientes con enfermedad coronaria aguda tienen

un IAH mayor que los pacientes con enfermedad coronaria crónica (311). Por otro lado, nuestra serie también cuenta con ventajas en la elección del grupo control respecto a otras. Mientras que nuestros sujetos control se seleccionaron del censo municipal del área metropolitana de Madrid que correspondía a los casos, en el artículo de *Peker et al.* (312) este grupo fue formado a partir de avisos en los periódicos locales, lo que podría ocasionar un sesgo de selección y, aún más llamativo, el de *Skinner et al.* (313) no contó con un grupo control sin cardiopatía isquémica aguda. En esta misma línea, los estudios de *Moore et al.* (307, 308) y el estudio de *Peker et al.* (312), sólo usaron la evaluación clínica y el electrocardiograma para descartar enfermedad coronaria en el grupo control, facilitando el infradiagnóstico de esta patología y originando también un sesgo de selección. Nosotros, aparte de la anamnesis, la exploración física y el electrocardiograma, llevamos a cabo una evaluación ergométrica cardíaca para detectar enfermedad coronaria en este grupo y, de esta forma, descartar de una manera más precisa la posibilidad de una cardiopatía isquémica crónica silente. Finalmente, otra ventaja de nuestro proyecto radica en que los resultados hallados fueron ajustados para distintos factores de riesgo de enfermedad coronaria conocidos (407-413). Así, la edad, el sexo, el índice de masa corporal, el tabaquismo y la diabetes se controlaron en los modelos de regresión logística empleados. Además, no sólo se ajustaron estas variables en los modelos finales, sino que también se hizo lo mismo con el síndrome metabólico y con la limitación al flujo aéreo, lo que resulta especialmente novedoso respecto a otros trabajos (307, 308, 312). Se conoce que la EPOC podría comportarse como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (417) y, en este sentido, *Soriano et al.* (418) describieron una prevalencia del 33,6% (IC 95%: 25,0-42,2) de limitación al flujo aéreo en pacientes con enfermedad coronaria, por lo que consideramos conveniente controlar también los resultados para la limitación al flujo aéreo.

Al margen de la relación dosis-dependiente hallada entre el SAHS y el IAM, también se han identificado otras características interesantes. Por un lado, resalta que sólo un 22% de los pacientes con IAM contaban excesiva somnolencia diurna (puntuación en el test de Epworth  $\geq 11$ ) a pesar de que casi un 35% de ellos tenían un IAH  $\geq 15 \text{ h}^{-1}$ . *Nakashima et al.* (316) describieron datos similares, observando que sólo un 22% de pacientes con IAM tenían somnolencia diurna, cuando cerca a un 43% presentaban un IAH  $\geq 15 \text{ h}^{-1}$ . Si bien, se han señalado distintos factores que podrían estar asociados con la somnolencia diurna en el SAHS (número de *arousals*, fragmentación del sueño, ronquidos, hipoxemia, disminución del porcentaje de tiempo de sueño en fases profundas), hasta ahora no se conoce cuál es el factor que explica *per se* la existencia de ésta en el SAHS. Más aún, no se ha comprobado que la gravedad del SAHS tenga una relación lineal con la puntuación del test de Epworth y, por otro lado, se ha descrito que los pacientes con SAHS grave tienden a tener menores puntuaciones que los pacientes con SAHS moderado (427). En esta misma línea, se podría plantear que esta tendencia a ser paucisintomáticos explicaría parcialmente el infradiagnóstico del SAHS en estos pacientes, lo que favorecería el problema de aceptación y cumplimiento del tratamiento con CPAP.

Otra característica peculiar encontrada en la asociación SAHS-IAM en nuestra investigación, es que los pacientes con SAHS tienen tendencia a desarrollar los síntomas de isquemia coronaria entre la medianoche y las 8 de la mañana (44,2% vs 17,9%,  $p= 0,004$ ). Esto también fue descrito por *Kuniyoshi et al.* (322), quienes observaron que más del 32% de los infartos de miocardio de su serie ocurrieron entre la medianoche y las 6 de la mañana en los pacientes con SAHS, mientras que esto sólo sucedió en el 7% de los pacientes sin SAHS. Se ha señalado que esta tendencia horaria del debut de la cardiopatía isquémica aguda podría estar relacionada a la hipoxemia e

hipercapnia de estos pacientes durante las caídas del flujo aéreo originadas por las apneas-hipopneas, aunque también podrían contribuir la activación de los quimiorreceptores, el incremento de la actividad simpática y el patrón *non-dipper* de la presión arterial que se detecta en el SAHS (71, 428).

#### Mecanismos patogénicos de la asociación síndrome de apneas-hipopneas del sueño-infarto agudo de miocardio

Tanto el SAHS como la cardiopatía isquémica comparten algunos factores de riesgo comunes. El sexo masculino, la edad, la obesidad y el tabaquismo favorecen la aparición de ambas enfermedades pero, por otra parte, también se comportan como factores de confusión, por lo que es recomendable su control en los análisis de los datos. En estudios de base poblacional, se ha descrito que los hombres de 40 años de edad tienen un riesgo del 40% de desarrollar enfermedad coronaria isquémica a lo largo de su vida mientras que en las mujeres, este riesgo se reduce a un 32% (429). En esta misma línea van las observaciones de algunas investigaciones que indican que la incidencia de eventos coronarios aumenta con la edad en ambos sexos, pero con un retraso de 10 años si se compara la incidencia en mujeres respecto a los hombres (430). El tabaquismo, asimismo, se comporta de una manera diferente tanto en hombres como en mujeres. Sextuplica el riesgo de IAM en los primeros y lo triplica en las mujeres, cuando existe una carga tabáquica mínima de 20 cigarrillos al día (431, 432). Por último, la obesidad también favorece el desarrollo de cardiopatía isquémica aguda y, según datos del *Framingham Offspring Study* (433), el índice de masa corporal se considera como un factor pronóstico independiente de aparición de enfermedad coronaria. Por otro lado, en el SAHS estos factores se comportan de manera similar que en la cardiopatía isquémica, favoreciendo su existencia e incrementando su prevalencia. En tal sentido, se ha

señalado que el SAHS es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino (11, 24, 25). Asimismo, varias investigaciones han indicado que su prevalencia se incrementa con la edad, reconociendo que los hombres con edades comprendidas entre los 65-100 años tienen un riesgo seis veces mayor de SAHS que los hombres de 20-44 años de edad (3, 12). Por otra parte, en cuanto a la asociación SAHS - obesidad, los estudios *Sleep Heart Health Study*, *Wisconsin Sleep Cohort Study* así como *Cleveland Family Study* han indicado que el incremento del peso corporal puede aumentar el número de apneas obstructivas y agravar la enfermedad (18-20). Por último, también se ha descrito que el tabaquismo incrementa la prevalencia de ronquidos nocturnos y de SAHS, seguramente debido a cambios inflamatorios y a alteraciones en las propiedades mecánicas y neurales de la vía aérea superior (52-55).

Otro factor que también podría participar en la asociación SAHS-IAM es la hipertensión arterial. Diferentes guías internacionales reconocen que el SAHS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión (99, 100, 117) y, por otro lado, la patología hipertensiva explica hasta un 18% el riesgo poblacional atribuible de tener un primer evento de IAM (407). Los resultados del estudio de *Wisconsin* indicaron que tras un periodo de seguimiento de 4-8 años, los pacientes con un IAH  $> 15 \text{ h}^{-1}$  tenían un riesgo relativo de 2,9 para desarrollar hipertensión con respecto a los que tenían un IAH  $< 1 \text{ h}^{-1}$  (108). Entre los mecanismos propuestos para explicar esta relación destacan el desequilibrio simpático/parasimpático y el estado proinflamatorio propio del SAHS (118, 126).

Resulta conocido que el SAHS origina una mayor actividad del sistema simpático, lo que aumenta el inotropismo y cronotropismo cardíaco e incrementa las demandas miocárdicas de oxígeno. Tanto las apneas, hipopneas y *arousals* como la

hipoxia intermitente, son factores estimulantes del sistema nervioso simpático e, incrementan la presión arterial, la postcarga y las demandas miocárdicas de oxígeno. Por otra parte, las apneas e hipopneas también se acompañan de caídas en la concentración arterial de oxígeno, lo que favorece la aparición de arritmias cardíacas, de eventos isquémicos e incrementa el riesgo de muertes súbitas durante el sueño (98). A su vez, se ha observado que la exposición crónica y continua a una hiperactividad simpática estimula la apoptosis y puede provocar necrosis miocárdica e incrementar la mortalidad en general (210). Asimismo, nuestro grupo ha observado que los *arousals* en los pacientes con SAHS también están asociados a descensos nocturnos y diurnos del segmento ST (212), lo que apoya la existencia de episodios de isquemia cardíaca favorecidos por las apneas.

La hipoxia intermitente parece afectar a la función del endotelio a través de varios mecanismos, entre los que destaca la alteración de la biosíntesis de óxido nítrico, que al ser oxígeno-dependiente, sus niveles se ven reducidos durante los episodios hipóxicos (73). Durante la hipoxia intermitente no sólo afecta la vasodilatación mediada por óxido nítrico, sino que también se reduce la vasodilatación mediada por acetilcolina (74). Por último, en estos pacientes también se ha observado un aumento importante de células endoteliales apoptóticas junto a un descenso en el número de células progenitoras endoteliales circulantes, lo que favorecería más aún a la disfunción endotelial (120, 340).

Existen varias investigaciones, tanto en modelos animales como en humanos, que han evidenciado que la generación de especies reactivas de oxígeno se encuentra incrementada en el SAHS en respuesta a la hipoxia intermitente (434, 435). Estos marcadores de estrés oxidativo, cuando están en grandes concentraciones, pueden

alterar la estructura del ácido desoxirribonucleico y de otras macromoléculas (lípidos y proteínas), además de potenciar la activación de la cascada inflamatoria. Sin embargo, no siempre ha sido posible cuantificar con precisión el estrés oxidativo ni controlar eficientemente todos los factores de confusión acompañantes (436). A pesar de esto, se han analizado marcadores de estrés oxidativo en distintas muestras corporales (plasma, condensado de aire exhalado y orina) de paciente con SAHS y se ha comprobado que la gravedad del SAHS y de la hipoxia nocturna contribuyen al nivel de estrés oxidativo (437, 438). De igual forma, se ha evidenciado que la capacidad antioxidante estaría reducida en los pacientes con SAHS, lo que favorece un desequilibrio entre la generación de especies reactivas y la producción de antioxidantes, facilitando así la generación de estrés oxidativo (439, 440). En esta misma línea, se ha referido que tanto el tratamiento con CPAP como con dispositivos de avance mandibular disminuyen los niveles de estrés oxidativo e incrementan la capacidad antioxidante (120,439).

El aumento en la expresión de especies reactivas de oxígeno activa una serie de vías inflamatorias, generando diferentes moléculas de adhesión y facilitando el reclutamiento de células inflamatorias. Las selectinas y las integrinas destacan como importantes moléculas de adhesión de células endoteliales y subpoblaciones de leucocitos (monocitos, algunos grupos de linfocitos T y polimorfonucleares) y, sus niveles se encuentran más altos en algunas enfermedades inflamatorias. Lo mismo sucede en el SAHS, evidenciando que los enfermos con este síndrome muestran mayores niveles plasmáticos de moléculas de adhesión, lo que podría asociarse a un mayor reclutamiento de células inflamatorias (77, 440, 441). A nivel endotelial, aparte de las selectinas-E y las selectinas-P, también se han encontrado en los pacientes con SAHS concentraciones elevadas de moléculas de adhesión intracelular-1 (*intracellular adhesion molecule-1* [ICAM-1]) y moléculas de adhesión de células vasculares-1

(*vascular cell adhesion molecule-1* [VCAM-1]), que se han identificado como marcadores de aterosclerosis y como predictores de nuevos eventos cardiovasculares (441, 442). Por otra parte, el estrés oxidativo incrementa la expresión de citoquinas pro-inflamatorias mediante la activación del NF- $\kappa$ B en distintas células sanguíneas y endoteliales, incrementando los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8 a nivel sistémico (124, 337). En esta misma línea, otros mediadores inflamatorios como son la proteína C reactiva, el fibrinógeno, la actividad plaquetaria y la viscosidad sanguínea están también aumentados en el SAHS (79,443, 444), aún en ausencia de enfermedad coronaria (123). Todo este ambiente inflamatorio, junto a la adhesión de leucocitos al endotelio vascular, podría favorecer la aparición de lesiones endoteliales, activar el proceso de aterosclerosis y facilitar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, el tratamiento con CPAP disminuye la expresión de moléculas de adhesión y regula la síntesis de especies reactivas de oxígeno (424). Reforzando este mecanismo inflamatorio, el tratamiento con CPAP parece reducir los niveles de factores trombogénicos circulantes y mejorar la disfunción endotelial, lo que enlentecería la progresión de aterosclerosis (445, 446).

La hipoxia intermitente es un proceso complejo pero fundamental en la generación del estrés oxidativo. *Hayashi et al.* (425) describieron que el índice de desaturaciones se relaciona de forma directamente proporcional con la extensión de la aterosclerosis coronaria, lo que sugiere que la hipoxia intermitente desempeñaría un importante papel en la activación del proceso aterosclerótico en los pacientes con SAHS. Se ha descrito un incremento de la expresión de moléculas de adhesión CD-15 en monocitos *in-vitro* cuando son expuestos a eventos de hipoxia pero, esta expresión aumenta aún más con la reoxigenación posterior (77, 345). En definitiva, la hipoxia intermitente representa una forma de estrés oxidativo que facilitaría la activación de



células endoteliales y leucocitos y favorecería la liberación de moléculas de adhesión, lo que dentro de un ciclo, aumentaría a su vez el estrés oxidativo. Actualmente existen algunos trabajos que indican que la hipoxia intermitente podría estimular la liberación de factores de crecimiento endotelial vascular, de marcadores inflamatorios y el desarrollo de aterosclerosis (203).

La aterosclerosis de las arterias coronarias es la responsable de casi todos los IAM en el mundo y puede afectar tanto a la microcirculación como a la macrocirculación miocárdica. El SAHS podría facilitar la progresión de la estenosis coronaria desencadenada por la aterosclerosis, pero también podría afectar a la microcirculación, tal como describieron *Nakashima et al.* (354). Estos autores (354) observaron que el SAHS empeoraba la microcirculación coronaria en pacientes con IAM, describiendo que ciertos indicadores de daño microcirculatorio (flujo sistólico retrógrado y mejoría del segmento ST <50%) fueron significativamente mayores en pacientes con SAHS respecto a pacientes control. En esta misma línea, *Yumino et al.* (315) apreciaron que los pacientes con SAHS tenían una mayor tasa de re-estenosis (37% vs. 14%,  $p=0,026$ ) a los seis meses de un evento coronario agudo tratado con angioplastia. Demostraron que las pérdidas tardías del diámetro de la luz arterial en las coronarias (diferencia del diámetro arterial a los seis meses de la angioplastia menos el diámetro arterial en la angioplastia inicial) fueron de  $1,28 \pm 0,84$  mm en pacientes con SAHS y de  $0,69 \pm 0,81$  mm en pacientes sin SAHS ( $p=0.003$ ). Estos valores son muy similares a los hallados por *Lemos et al.* (447) en arterias re-estenóticas, por lo que se aprecia que las arterias coronarias revascularizadas en enfermos con SAHS tienen tendencia a volver a ocluirse, probablemente por el crecimiento de la neo-íntima arterial tras la implantación del stent. Asimismo, esto podría deberse al ambiente de inflamación sistémica ya descrito, con un mayor reclutamiento de células inflamatorias

y de moléculas de adhesión, así como de producción de marcadores inflamatorios (123,440-442,448). Por último, distintos factores de riesgo cardiovasculares asociados al SAHS (hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes), podrían influir en el proceso de re-estenosis ya que, en el trabajo de *Yumino et al.* (315) el grupo con SAHS tenía una mayor prevalencia de estos factores de riesgo (aunque en pequeño porcentaje) que el grupo sin SAHS.

Por último, la mayor frecuencia del inicio nocturno de los síntomas del IAM se relaciona entre otros procesos, con variaciones en los niveles arteriales de oxígeno y anhídrido carbónico durante las apneas. Por otra parte, el SAHS también estaría asociado a distintos procesos que favorecen la hipercoagulabilidad (incremento de la activación plaquetaria, del fibrinógeno y de la viscosidad sanguínea) favoreciendo el riesgo de trombosis coronaria y de IAM.

## **2. Efecto del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea**

En nuestra investigación, se comprueba que el tratamiento con CPAP disminuye la recurrencia de IAM y la necesidad de procedimientos de revascularización. El efecto de la CPAP sobre el pronóstico de pacientes con IAM y SAHS ha sido valorado previamente en dos trabajos. En 54 pacientes con estenosis de la arteria coronaria de más del 70% y SAHS ( $IAH \geq 15 \text{ h}^{-1}$ ), *Milleron et al.* (356) evaluaron la aparición de eventos cardiovasculares (variable compuesta formada por infarto, hospitalización por insuficiencia cardíaca, necesidad de revascularización y muerte de origen cardiovascular) durante un periodo de seguimiento de  $87 \pm 39$  meses. Observaron que el tratamiento del SAHS (21 pacientes con CPAP y cuatro con cirugía de la vía aérea) reducía el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares (*hazard ratio* 0,24; IC95% 0,09–0,62). Sin embargo, diversos problemas metodológicos limitaron la validez de los

hallazgos. Así, el número de pacientes incluido fue reducido (25 pacientes tratados frente a 29 no tratados). Entre todos los pacientes incluidos, sólo se seleccionó a una mujer, lo que no permite extender estos hallazgos a ambos sexos. Por último, la considerable demora entre el cateterismo y el registro polisomnográfico (media de cuatro meses) pudo afectar a los resultados finales de la polisomnografía. El otro estudio fue efectuado por *Cassar et al.* (357), quienes valoraron el efecto del tratamiento con CPAP en una serie retrospectiva de 371 pacientes con SAHS ( $\text{IAH} \geq 15 \text{ h}^{-1}$ ) a quienes se les practicó un cateterismo por enfermedad coronaria. También usaron variables compuestas para definir los eventos cardíacos graves (MACE) (angina, infarto, cateterismo cardíaco o muerte) y a los eventos cardio-cerebrales graves (MACCE) (ictus y/o MACE). Tras un periodo de seguimiento medio de tres años detectaron que los pacientes con SAHS tratados tenían un menor número de muertes de origen cardíaco, con respecto a los pacientes no tratados ( $p=0,027$ ), así como una tendencia a una menor mortalidad general ( $p=0,058$ ). Las principales limitaciones de este protocolo se dan en la metodología empleada, en la que destaca su diseño retrospectivo, que disminuye la evidencia de los hallazgos. Tampoco se contó con un grupo control para analizar con precisión el efecto de algún tratamiento y conseguir el control de posibles variables de confusión. No se efectuó una asignación aleatoria a las dos ramas de tratamiento y la valoración del cumplimiento de la CPAP fue poco precisa, puesto que sólo se consideró en los tres primeros meses de su prescripción, ignorando si el paciente continuaba con un cumplimiento adecuado durante todo el periodo de seguimiento. Por último, resaltar que tanto el diagnóstico de SAHS como el inicio del tratamiento con CPAP se dieron antes de la intervención angioplástica, siendo recomendable para los objetivos del estudio (valorar el efecto de la CPAP) que ambas

intervenciones se den a la vez, o que el tratamiento con CPAP sea iniciado después del episodio cardíaco.

Estimamos que nuestros resultados tienen ventajas importantes sobre estos dos trabajos comentados y sobre otros que también han investigado el efecto de la CPAP en patologías cardiovasculares. Nuestra serie cuenta con un mayor tamaño muestral, tanto de hombres como mujeres, y con un periodo de seguimiento más largo (224, 307, 308, 356). Destaca también que, a diferencia de estudios previos, no se han seleccionado sólo a pacientes con SAHS moderado-grave (84, 224, 355-357). Asimismo, los tres subgrupos comparados durante el seguimiento resultaron homogéneos, con una distribución similar de los otros factores de riesgo cardiovascular y de las características antropométricas (224, 357). Por último, nuestras principales variables de seguimiento han sido eventos concretos, evitando así el uso de variables compuestas que le hubieran restado precisión a los resultados.

#### Posibles mecanismos patogénicos de la presión continua en la vía aérea

La menor necesidad de procedimientos de revascularización sugiere que el efecto de la CPAP podría tener algún impacto sobre la microcirculación miocárdica. Sin embargo, se antoja difícil que este tratamiento pueda revertir lesiones coronarias ya establecidas. Ahora bien, si se tiene en cuenta de que el proceso de aterosclerosis involucra la participación de distintos mecanismos oxidativos, inflamatorios y de disfunción endotelial, el tratamiento con CPAP si ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre estas alteraciones, lo que podría estar relacionado con una mejoría en la evolución de estos pacientes. Varias investigaciones han objetivado que el tratamiento con CPAP reduce el estrés oxidativo y mejora la capacidad antioxidante de pacientes con SAHS (449-451). Esto también fue observado en otro estudio de nuestro

grupo que describió que los niveles de 8-isoprostano en 31 pacientes con SAHS mejoraban tras 12 semanas de tratamiento con CPAP en comparación con un placebo de CPAP-sham (126). Sin embargo, *Svatikova et al.* (452) no encontraron que la CPAP tenga efecto alguno sobre marcadores de estrés oxidativo, aunque usaron una modalidad de noche partida para valorar el efecto de la CPAP, que no es lo más indicado para analizar las variaciones de biomarcadores en los pacientes. Si bien el SAHS se acompaña de un incremento de los marcadores inflamatorios, el efecto de la CPAP sobre ellos se ha valorado con cierta dificultad debido a distintos factores de confusión y a la obesidad (453, 454). A pesar de esto, el tratamiento con CPAP se ha asociado a una disminución en la expresión de factores de adhesión de leucocitos (77, 344), plaquetas (138) y de citocinas inflamatorias (337, 445). *Yokoe et al.* (445) evidenciaron niveles elevados de proteína C reactiva y de IL-6 en pacientes con SAHS y observaron que el tratamiento con CPAP nasal disminuía de manera significativa esos niveles. Más aún, apreciaron que en sujetos obesos estos marcadores inflamatorios ya estaban incrementados pero, cuando se asociaba la obesidad a un SAHS moderado-grave, los niveles de proteína C reactiva e IL-6 eran aún mayores, lo que podría estar relacionado a la hipoxia asociada al SAHS. Nuestro grupo desarrolló una investigación aleatorizada controlada con CPAP-sham en la que se objetivó en 30 pacientes con SAHS y sin patología cardiovascular que el tratamiento con CPAP durante 12 semanas reducía los niveles del receptor soluble 1 del TNF- $\alpha$  ( $1,053 \pm 269$  vs.  $899 \pm 254$  pg.ml<sup>-1</sup>) (455). Este marcador ha sido relacionado con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en pacientes con IAM (456, 457) y se ha apreciado que sus niveles tienen una menor variabilidad que los del TNF- $\alpha$  a la hora de evaluar la respuesta inflamatoria. Probablemente, se trataría de un marcador precoz de la inflamación

sistémica relacionada con el SAHS y el tratamiento con CPAP podría reducir el potencial riesgo cardiovascular que acompaña al mismo.

Un potencial efecto sobre la disfunción endotelial también podría justificar el papel de la CPAP sobre la relación SAHS-IAM. Se ha visto que en el SAHS se origina una afectación de la función vascular directamente relacionada al grado de hipoxemia y *Cross et al.* (458) en un estudio cruzado, aleatorizado y controlado con placebo, demostraron que el tratamiento con CPAP mejoraba la función vascular. Este efecto reparativo podría estar relacionado con el incremento de los niveles de óxido nítrico circulante, restablecimiento de la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial o incremento de la capacidad reparativa endotelial (120). Por último, el estado procoagulante inducido por el SAHS, acompañado de una mayor agregabilidad plaquetaria (79, 136, 137), también tienden a mejorar con la CPAP (141). Todos estos efectos de la CPAP sugerirían que podría retardar la progresión del proceso aterosclerótico en las arterias coronarias.

Por otra parte, aunque no fue un objetivo principal de nuestro proyecto, hemos puesto de manifiesto que las recurrencias del IAM tienen una mayor incidencia en las horas nocturnas, por lo que la menor recurrencia apreciada en el grupo tratado con CPAP podría venir mediada por la supresión de los mecanismos agudos de las apneas e hipopneas sobre el tono simpático (208, 459) y la presión arterial (361, 460). Recientemente, *Barbé et al.* (461) en un trabajo multicéntrico que aleatorizó a tratamiento con CPAP frente a medidas higiénico-dietéticas a 723 pacientes con SAHS sin somnolencia diurna, evidenciaron que cuando se tiene una adherencia a la CPAP superior a 4 horas/noche, se disminuye la incidencia de hipertensión arterial y de eventos cardiovasculares (tasa de densidad de incidencia 0,69, IC 95% 0,50 – 0,94).

Asimismo, es conocido desde hace varios años el efecto que tiene la CPAP en la hipoxemia nocturna (462) y en la presión intratorácica negativa, lo que en su conjunto podría ayudar a reducir el estrés que desencadenan las apneas sobre el miocardio (463). También, los descensos de la presión transmural del ventrículo izquierdo y de la frecuencia cardíaca asociadas al tratamiento con CPAP se podrían asociar a un menor trabajo cardíaco (243, 464) y, en pacientes con insuficiencia cardíaca, se ha observado que la CPAP también tiene un efecto sobre el consumo de oxígeno por el miocardio (465).

#### Implicaciones clínicas

De los resultados de nuestro trabajo se plantea la importancia de valorar sistemáticamente el SAHS en pacientes con cardiopatía isquémica. Sin embargo, es difícil establecer escalas clínicas de riesgo debido, entre otras razones, a la presentación paucisintomática de los trastornos respiratorios del sueño en estos enfermos. Así, el cuestionario de Berlín, que es una variante de modelo clínico predictivo que clasifica a los pacientes como de alto o de bajo riesgo para SAHS, tiene en cuenta dentro de su análisis la valoración de la intensidad de la excesiva somnolencia diurna (466), por lo que, a pesar de haber tenido un aceptable rendimiento en atención primaria (467, 468), no sería una herramienta útil en pacientes ingresados por IAM en una unidad coronaria. Sin embargo, nuestra observación de que el SAHS, aún en grados leves ya se comporta como un factor de riesgo para IAM y que al parecer es “corregible” con el tratamiento con CPAP, plantea la necesidad de continuar evaluando escalas predictivas de SAHS en esta población. Una opción que se podría considerar es hacer el cribado mediante análisis simplificados de pocos canales (469) que, cuando se seleccionan de forma cuidadosa las señales fisiológicas que deben ser registradas y se consigue una muy

buena señal de adquisición, pueden reducir el número de diagnósticos falsos positivos (469). Así, *Collop et al.* (470), indicaron que cuando la probabilidad pre-test era alta, podría emplearse con cierta seguridad un registro simplificado sin llegar a practicar una polisomnografía. Sin embargo, esto podría traducirse en la generación de un nuevo problema de gestión sanitaria, ya que se sobrecargaría aún más la demanda asistencial que tienen las unidades de trastornos respiratorios de sueño, se incrementarían las listas de espera y se podría llegar incluso a afectar tanto la calidad asistencial como la calidad percibida por el paciente. Por otro lado, las guías clínicas de tratamiento del IAM aún no han incorporado protocolos de cribado del SAHS (383). Todavía se requiere más información, preferiblemente procedente de ensayos clínicos (389) que evalúen con precisión el efecto de la CPAP en estos pacientes, cuál es el mejor momento para iniciar el tratamiento con CPAP y qué pacientes se beneficiarían más de esta intervención.

Es necesario tener en cuenta que la CPAP tiene distintos efectos secundarios que impiden a veces una adecuada adherencia al tratamiento (471, 472). Así, síntomas variados como rinitis, lesiones cutáneas nasales, conjuntivitis y sequedad bucal son referidos en algunas ocasiones por los pacientes cuando inician el tratamiento con la CPAP y, si no se resuelven a tiempo, pueden conducir a un fracaso terapéutico. También es importante la percepción que tenga el paciente de la enfermedad y, si la enfermedad se acompaña de poca sintomatología diurna y nocturna, seguramente el cumplimiento se podría ver reducido. En este estudio, nos llamó la atención la tendencia que tuvieron los pacientes con IAM y SAHS a ser paucisintomáticos, lo que creemos que podría interferir en la aceptación y cumplimiento del tratamiento con CPAP, por lo que se debe tener en cuenta esta barrera a la hora de iniciar este tratamiento y, mediante distintas estrategias, tratar de solventarla para asegurar un tratamiento eficaz.



Por último, sabemos que el diseño de nuestro trabajo nos permitió valorar el efecto de la CPAP en pacientes con IAM y SAHS, y comparar la evolución de estos pacientes frente a los que no usaron la CPAP. Pero, basándonos en los resultados obtenidos y, más aún, si se obtuviesen resultados positivos de los ensayos clínicos que actualmente se están llevando a cabo, resultará necesario comparar el efecto de la CPAP frente a tratamientos ya establecidos por las guías para el tratamiento del IAM. Por tanto, es necesario continuar desarrollando líneas de investigación que evalúen el efecto de la CPAP sobre distintos marcadores pronósticos de pacientes con SAHS e infarto de miocardio, para obtener un mayor grado de evidencia científica y mejores perspectivas clínicas de estos enfermos.

**VI**

**CONCLUSIONES**



1. La existencia de un síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de un infarto de miocardio.
2. Se aprecia una relación dosis-dependiente entre el índice de apneas-hipopneas y el riesgo de infarto de miocardio.
3. El inicio de los síntomas de un infarto de miocardio durante el periodo nocturno resulta mucho más frecuente en pacientes con SAHS que en enfermos sin apneas del sueño.
4. Después de un infarto de miocardio, los pacientes con SAHS tienen un mayor riesgo de recurrencia o de precisar un nuevo procedimiento de revascularización que los enfermos sin SAHS.
5. En pacientes con SAHS y cardiopatía isquémica, el tratamiento con CPAP logra reducir tanto la tasa de recurrencia de infarto de miocardio como de nuevos procedimientos de revascularización.
6. Los pacientes con SAHS e infarto de miocardio que son tratados con CPAP tienen un mayor tiempo libre hasta presentar un infarto recurrente o un nuevo

procedimiento de revascularización coronaria comparado con aquellos pacientes que no cumplieron adecuadamente el tratamiento con CPAP.

## **VII**

### **BIBLIOGRAFÍA**



1. Racionero Casero MA, Garcia Rio F, Pino Garcia JM, Prados Sanchez C, Diaz Lobato S, Villamor Leon J. The sleep apnea syndrome as a health problem. An estimation of its prevalence and morbimortality. *An Med Interna* 1999;16:97-102.
2. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-76.
3. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.
4. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1459-65.
5. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-9.
6. Kim J, In K, You S, Kang K, Shim J, Lee S, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1108-13.
7. Ip MS, Lam B, Laufer IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119:62-9.
8. Ip MS, Lam B, Tang LC, Laufer IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004;125:127-34.



9. Udawadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:168-73.
10. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-43.
11. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
12. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
13. Gislason T, Reynisdottir H, Kristbjarnarson H, Benediktsdottir B. Sleep habits and sleep disturbances among the elderly--an epidemiological survey. *J Intern Med* 1993;234:31-9.
14. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep* 1995;18:425-32.
15. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486-95.
16. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.
17. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279-89.

18. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2408-13.
19. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-21.
20. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003;289:2230-7.
21. Fritscher LG, Mottin CC, Canani S, Chatkin JM. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obes Surg* 2007;17:95-9.
22. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985;103:850-5.
23. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:159-63.
24. Durán-Cantolla J, Puertas CFJ, Pin AG, Santa María CJ. Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas - hipopneas del sueño (SAHS) grupo español de sueño (GES). *Arch Bronconeumol* 2005;41:1-110.
25. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:722-6.

26. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 1996;156:2445-51.
27. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:372-9.
28. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005;28:309-14.
29. Breugelmans JG, Ford DE, Smith PL, Punjabi NM. Differences in patient and bed partner-assessed quality of life in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:547-52.
30. Ware JC, McBrayer RH, Scott JA. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep* 2000;23:165-70.
31. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev* 2003;7:377-89.
32. Jordan AS, McEvoy RD, Edwards JK, Schory K, Yang CK, Catcheside PG, et al. The influence of gender and upper airway resistance on the ventilatory response to arousal in obstructive sleep apnoea in humans. *J Physiol* 2004;558:993-1004.
33. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1186-92.
34. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* 2000;110:1689-93.

35. Ong KC, Clerk AA. Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center. *Respir Med* 1998;92:843-8.
36. Lam B, Ip MS, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:504-10.
37. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:186-92.
38. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1946-9.
39. O'Connor GT, Lind BK, Lee ET, Nieto FJ, Redline S, Samet JM, et al. Variation in symptoms of sleep-disordered breathing with race and ethnicity: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2003;26:74-9.
40. Caballero P, Álvarez-Sala R, Prados C, García Río F, Hernán MA, Villamor J, et al. Computed tomography in the evaluation of the upper airway in healthy subjects and in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1998;113\_111-6.
41. Cakirer B, Hans MG, Graham G, Aylor J, Tishler PV, Redline S. The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in African-Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:947-50.
42. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl Med* 1978;299:969-73.
43. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2000;4:583-602.

44. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:682-7.
45. Buxbaum SG, Elston RC, Tishler PV, Redline S. Genetics of the apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans: I. Segregation analysis. *Genet Epidemiol* 2002;22:243-53.
46. Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin E, Patel SR, Elston RC, Tishler PV, et al. A whole-genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet* 2003;72:340-50.
47. Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin EK, Patel SR, Elston RC, Tishler PV, et al. Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African-American families. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1314-21.
48. Pack AI, Gislason T, Hakonarson H. Linkage to apnea-hypopnea index across the life-span: is this a viable strategy? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1260-1 (author reply).
49. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1545-51.
50. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:174-8.
51. Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, et al. Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care* 2006;173:453-63.
52. Khoo SM, Tan WC, Ng TP, Ho CH. Risk factors associated with habitual snoring and sleep-disordered breathing in a multi-ethnic Asian population: a population-based study. *Respir Med* 2004;98:557-66.

53. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219-24.
54. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991;46:85-90.
55. Balaguer C, Palou A, Alonso-Fernández A. Smoking and sleep disorders. *Arch Bronconeumol* 2009;45:449-58.
56. Mitler MM, Dawson A, Henriksen SJ, Sobers M, Bloom FE. Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcohol Clin Exp Res* 1988;12:801-5.
57. Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, Wynne JW. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med* 1981;71:240-5.
58. Krol RC, Knuth SL, Bartlett D, Jr. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:247-50.
59. Peppard PE, Austin D, Brown RL. Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. *J Clin Sleep Med* 2007;3:265-70.
60. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
61. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med* 2002;3:401-4.
62. Pelttari L, Rauhala E, Polo O, Hyypä MT, Kronholm E, Viikari J, et al. Upper airway obstruction in hypothyroidism. *J Intern Med* 1994;236:177-81.

63. Simsek G, Yelmen NK, Guner I, Sahin G, Oruc T, Karter Y. The role of peripheral chemoreceptor activity on the respiratory responses to hypoxia and hypercapnia in anaesthetised rabbits with induced hypothyroidism. *Chin J Physiol* 2004;47:153-9.
64. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med* 1988;85:775-9.
65. Pien GW, Fife D, Pack AI, Nkwuo JE, Schwab RJ. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep* 2005;28:1299-305.
66. Maasilta P, Bachour A, Teramo K, Polo O, Laitinen LA. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest* 2001;120:1448-54.
67. Izci B, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur Respir J* 2006;27:321-7.
68. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980;3:221-4.
69. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990;97:27-32.
70. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;97:943-5.
71. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-904.

72. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998;32:1039-43.
73. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2166-71.
74. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102:2607-10.
75. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens* 1996;14:577-84.
76. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-62.
77. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:934-9.
78. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004;27:123-8.
79. von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003;124:1956-67.



80. Pendlebury ST, Pépin JL, Veale D, Lévy P. Natural evolution of moderate sleep apnoea syndrome: significant progression over a mean of 17 months. *Thorax* 1997;52:872-8.
81. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:159-65.
82. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076-84.
83. Zaninelli A, Fariello R, Boni E, Corda L, Alicandri C, Grassi V. Snoring and risk of cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 1991;32:347-51.
84. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
85. Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000;16:128-33.
86. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-41.
87. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest* 1988;94:1200-4.
88. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94:9-14.

89. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
90. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28:596-602.
91. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009;6:e1000132.
92. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008;31:1079-85.
93. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31:1071-8.
94. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005;25:514-20.
95. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, Reybet-Degas O, Humeau-Chapuis MP, Alluin-Aigouy F, et al. Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J* 2000;15:326-31.
96. Marti S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002;20:1511-8.

97. Seppälä T, Partinen M, Penttilä A, Aspholm R, Tiainen E, Kaukianen A. Sudden death and sleeping history among Finnish men. *J Intern Med* 1991;229:23-8.
98. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-14.
99. Dart RA, Gregoire JR, Guterman DD, Woolf SH. The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing. *Chest* 2003;123:244-60.
100. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1429-37.
101. Smith RP, Veale D, Pépin JL, Lévy PA. Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. *Sleep Med Rev* 1998;2:69-92.
102. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
103. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160:2289-95.
104. Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:72-7.
105. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1875-82.

106. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-52.
107. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111:614-21.
108. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
109. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
110. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
111. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-9.

112. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103:1763-8.
113. Jennum P, Wildschjødtz G, Christensen NJ, Schwartz T. Blood pressure, catecholamines, and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) treatment. *Am J Hypertens* 1989;2:847-52.
114. Marrone O, Riccobono L, Salvaggio A, Mirabella A, Bonanno A, Bonsignore MR. Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993;103:722-7.
115. Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen J. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 1995;18:377-81.
116. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:1071-7.
117. García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Martínez I, Ortuño F, Villasante C, et al. Sleep apnea and hypertension. *Chest* 2000;117:1417-25.
118. García-Río F, Pino JM, Ramirez T, Alvaro D, Alonso A, Villasante C, et al. Inspiratory neural drive response to hypoxia adequately estimates peripheral chemosensitivity in OSAHS patients. *Eur Respir J* 2002;20:724-32.
119. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17:61-6.

120. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117:2270-8.
121. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor P, et al. Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:909-20.
122. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:348-53.
123. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-4.
124. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1313-6.
125. Sung KC, Suh JY, Kim BS, Kang JH, Kim H, Lee MH, et al. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:429-33.
126. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Hernanz A, de la Peña M, Piérola J, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax* 2009;64:581-6.
127. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40:892-6.

128. Møller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003;16:274-80.
129. Goodfriend TL, Kelley DE, Goodpaster BH, Winters SJ. Visceral obesity and insulin resistance are associated with plasma aldosterone levels in women. *Obes Res* 1999;7:355-62.
130. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004;125:112-7.
131. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007;131:453-9.
132. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987;16:235-51.
133. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9:211-24.
134. Sheu WH, Lee WJ, Chen YT. High plasma leptin concentrations in hypertensive men but not in hypertensive women. *J Hypertens* 1999;17:1289-95.
135. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H234-7.
136. Geiser T, Buck F, Meyer BJ, Bassetti C, Haeberli A, Gugger M. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2002;69:229-34.

137. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest* 1995;108:625-30.
138. Hui DS, Ko FW, Fok JP, Chan MC, Li TS, Tomlinson B, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;125:1768-75.
139. Shitrit D, Peled N, Shitrit AB, Meidan S, Bendayan D, Sahar G, et al. An association between oxygen desaturation and D-dimer in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Haemost* 2005;94:544-7.
140. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:612-7.
141. Shimizu M, Kamio K, Haida M, Ono Y, Miyachi H, Yamamoto M, et al. Platelet activation in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of nasal-continuous positive airway pressure. *Tokai J Exp Clin Med* 2002;27:107-12.
142. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190-5.
143. Gislason T, Aberg H, Taube A. Snoring and systemic hypertension--an epidemiological study. *Acta Med Scand* 1987;222:415-21.
144. Drager LF, Pereira AC, Barreto-Filho JA, Figueiredo AC, Krieger JE, Krieger EM, et al. Phenotypic characteristics associated with hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hum Hypertens* 2006;20:523-8.



145. Hedner J, Bengtsson-Boström K, Peker Y, Grote L, Råstam L, Lindblad U. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 2006;27:564-70.
146. Mohsenin V, Yaggi HK, Shah N, Dziura J. The effect of gender on the prevalence of hypertension in obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2009;10:759-62.
147. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev* 2008;12:481-96.
148. Champagne K, Schwartzman K, Opatrny L, Barriga P, Morin L, Mallozzi A, et al. Obstructive sleep apnoea and its association with gestational hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:559-65.
149. Franklin KA, Holmgren PA, Jönsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000;117:137-41.
150. Connolly G, Razak AR, Hayanga A, Russell A, McKenna P, McNicholas WT. Inspiratory flow limitation during sleep in pre-eclampsia: comparison with normal pregnant and nonpregnant women. *Eur Respir J* 2001;18:672-6.
151. Yinon D, Lowenstein L, Suraya S, Beloosesky R, Zmora O, Malhotra A, et al. Pre-eclampsia is associated with sleep-disordered breathing and endothelial dysfunction. *Eur Respir J* 2006;27:328-33.
152. Poyares D, Guilleminault C, Hachul H, Fujita L, Takaoka S, Tufik S, et al. Pre-eclampsia and nasal CPAP: part 2. Hypertension during pregnancy, chronic snoring, and early nasal CPAP intervention. *Sleep Med* 2007;9:15-21.
153. Edwards N, Blyton DM, Kirjavainen T, Kesby GJ, Sullivan CE. Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:252-7.

154. Edwards N, Blyton DM, Hennessy A, Sullivan CE. Severity of sleep-disordered breathing improves following parturition. *Sleep* 2005;28:737-41.
155. Montserrat JM, Garcia-Rio F, Barbe F. Diagnostic and therapeutic approach to nonsleepy apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:6-9.
156. Kapur VK, Resnick HE, Gottlieb DJ, Group SHHS. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? *Sleep* 2008;31:1127-32.
157. Cui R, Tanigawa T, Sakurai S, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, et al. Associations of sleep-disordered breathing with excessive daytime sleepiness and blood pressure in Japanese women. *Hypertens Res* 2008;31:501-6.
158. García-Río F, Pino JM, Alonso A, Arias MA, Martínez I, Alvaro D, et al. White coat hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2004;125:817-22.
159. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005;23:521-7.
160. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005;128:3407-12.
161. Protogerou AD, Laaban JP, Czernichow S, Kostopoulos C, Lekakis J, Safar ME, et al. Structural and functional arterial properties in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and cardiovascular comorbidities. *J Hum Hypertens* 2008;22:415-22.

162. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976;85:714-9.
163. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000;55:736-40.
164. Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol* 1967;22:867-73.
165. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328:303-7.
166. Loredó JS, Nelesen R, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in normal adults. *Sleep* 2004;27:1097-103.
167. Noda A, Okada T, Hayashi H, Yasuma F, Yokota M. 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993;103:1343-7.
168. Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Köhler U, Kohl FV, et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* 1997;112:1253-8.
169. Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2008;31:795-800.
170. Grote L, Hedner J, Peter JH. Mean blood pressure, pulse pressure and grade of hypertension in untreated hypertensive patients with sleep-related breathing disorder. *J Hypertens* 2001;19:683-90.
171. Sharabi Y, Scope A, Chorney N, Grotto I, Dagan Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens* 2003;16:236-9.

172. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
173. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007;132:1858-62.
174. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep* 2001;24:721-5.
175. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña JJ, Martínez TG, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:951-7.
176. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-8.
177. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 1990;8:941-6.
178. Kraiczi H, Peker Y, Caidahl K, Samuelsson A, Hedner J. Blood pressure, cardiac structure and severity of obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *J Hypertens* 2001;19:2071-8.
179. Noda A, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1538-44.
180. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:3068-72.

181. Khayat RN, Jarjoura D, Patt B, Yamokoski T, Abraham WT. In-hospital testing for sleep-disordered breathing in hospitalized patients with decompensated heart failure: report of prevalence and patient characteristics. *J Card Fail* 2009;15:739-46.
182. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Topfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9:251-7.
183. Garcia Rio F. Sleep apnea syndrome as cause and consequence of congestive heart failure. *Med Clin* 2001;116:312-4.
184. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1036-46.
185. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-9.
186. Quaranta AJ, D'Alonzo GE, Krachman SL. Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest* 1997;111:467-73.
187. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:330-8.
188. Chapman KR, Bruce EN, Gothe B, Cherniack NS. Possible mechanisms of periodic breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1988;64:1000-8.
189. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Michaels SE, Stanberry E, Nishyama H, et al. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1995;122:487-92.

190. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:473-9.
191. Maze SS, Kotler MN, Parry WR. Doppler evaluation of changing cardiac dynamics during Cheyne-Stokes respiration. *Chest* 1989;95:525-9.
192. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:272-6.
193. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-6.
194. Yoshihisa A, Shimizu T, Owada T, Nakamura Y, Iwaya S, Yamauchi H, et al. Adaptive servo ventilation improves cardiac dysfunction and prognosis in chronic heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Int Heart J* 2011;52:218-23.
195. Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, Yanagisawa N, Takata Y, Narui K, et al. Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circ Heart Fail* 2010;3:140-8.
196. Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1983;55:1718-24.
197. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001;119:1827-35.

198. Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2003;124:594-601.
199. Cargill RI, Kiely DG, Lipworth BJ. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans. *Clin Sci (Lond)* 1995;89:165-9.
200. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980;61:626-33.
201. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:119-27.
202. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009;33:1195-205.
203. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL, Rodriguez A, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1290.
204. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:625-30.
205. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:706-12.
206. Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Tse S, Phillipson EA. Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol* 1995;79:151-62.

207. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 2001;91:1555-62.
208. Usui K, Bradley TD, Spaak J, Ryan CM, Kubo T, Kaneko Y, et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2008-11.
209. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.
210. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):72A-84A.
211. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910-6.
212. Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Ortuño F, Martínez I, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest* 2005;127:15-22.
213. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-6.
214. Serizawa N, Yumino D, Kajimoto K, Tagawa Y, Takagi A, Shoda M, et al. Impact of sleep-disordered breathing on life-threatening ventricular arrhythmia in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2008;102:1064-8.



215. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:781-5.
216. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2009;15:279-85.
217. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meeghan T, Weatherall M, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest* 2005;128:2116-22.
218. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006;106:21-8.
219. Vazir A, Hastings PC, Dayer M, McIntyre HF, Henein MY, Poole-Wilson PA, et al. A high prevalence of sleep disordered breathing in men with mild symptomatic chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007;9:243-50.
220. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1435-40.
221. Bitter T, Faber L, Hering D, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2009;11:602-8.
222. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.

223. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1716-22.
224. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1625-31.
225. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart*. 2009;95:819-24.
226. García-Río F, Arias M. Obstructive sleep apnea and left ventricular systolic and diastolic dysfunction. *Sleep Med Clin* 2007;2:565-74.
227. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-14.
228. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Horner RL, Douglas Bradley T, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1888-96.
229. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kosmas EN, Panoutsopoulos G, Kakouros S, Papadima K, et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2002;20:1239-45.
230. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoen-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:1133-8.
231. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA, Mediano O, Pino JM, Martinez I, et al. Obstructive sleep apnoea-hypoapnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J* 2006;27:207-15.

232. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984;54:778-82.
233. Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 1997;111:1488-93.
234. Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002;121:422-9.
235. Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1632-6.
236. Kim SH, Cho GY, Shin C, Lim HE, Kim YH, Song WH, et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 2008;101:1663-8.
237. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112:375-83.
238. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, Mutani R, Rolla G, Mangiardi L, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007;132:440-6.
239. Stanchina ML, Ellison K, Malhotra A, Anderson M, Kirk M, Benser ME, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study. *Chest* 2007;132:433-9.

240. Oldenburg O, Faber L, Vogt J, Dorszewski A, Szabados F, Horstkotte D, et al. Influence of cardiac resynchronisation therapy on different types of sleep disordered breathing. *Eur J Heart Fail* 2007;9:820-6.
241. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41.
242. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:361-6.
243. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 1998;98:2269-75.
244. Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Douglas Bradley T. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2000;18:1257-62.
245. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, Ross BL, Walters J, Liu PP. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:377-82.
246. Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008;133:690-6.
247. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.

248. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, Von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:215-8.
249. Mitchell AR, Spurrell PA, Sulke N. Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2003;146:902-7.
250. Randazzo DN, Winters SL, Schweitzer P. Obstructive sleep apnea-induced supraventricular tachycardia. *J Electrocardiol* 1996;29:65-7.
251. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118:1080-111.
252. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Köhler U, Heitmann J, Peter JH, et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1996;77:1310-4.
253. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985;88:335-40.
254. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-7.

255. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000;118:591-5.
256. Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P, et al. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens* 1997;15:1621-6.
257. de Paula PM, Tolstykh G, Mifflin S. Chronic intermittent hypoxia alters NMDA and AMPA-evoked currents in NTS neurons receiving carotid body chemoreceptor inputs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R2259-65.
258. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
259. Ariyaratnam V, Spodick DH. The Bachmann Bundle and interatrial conduction. *Cardiol Rev* 2006;14:194-9.
260. Hersi AS. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Ann Thorac Med* 2010;5:10-7.
261. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
262. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371-8.
263. Baranchuk A, Simpson CS, Redfearn DP, Fitzpatrick M. It's time to wake up! Sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Europace* 2008;10:666-7.

264. Condos WR, Latham RD, Hoadley SD, Pasipoularides A. Hemodynamics of the Mueller maneuver in man: right and left heart micromanometry and Doppler echocardiography. *Circulation* 1987;76:1020-8.
265. Franz MR, Bode F. Mechano-electrical feedback underlying arrhythmias: the atrial fibrillation case. *Prog Biophys Mol Biol* 2003;82:163-74.
266. Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svatikova A, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2007;99:1298-302.
267. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest* 2007;132:1863-70.
268. Madden BP, Shenoy V, Dalrymple-Hay M, Griffiths T, Millard J, Backhouse L, et al. Absence of bradycardic response to apnea and hypoxia in heart transplant recipients with obstructive sleep apnea. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:394-7.
269. Daly MD, Angell-James JE, Elsner R. Role of carotid-body chemoreceptors and their reflex interactions in bradycardia and cardiac arrest. *Lancet* 1979;1:764-7.
270. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnoea in hypertension. *Clin Auton Res* 1992;2:171-6.
271. Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schäfer H, Stammnitz A, et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998;11:434-9.

272. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-94.
273. Garrigue S, Bordier P, Jaïs P, Shah DC, Hocini M, Raherison C, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:404-12.
274. Krahn AD, Yee R, Erickson MK, Markowitz T, Gula LJ, Klein GJ, et al. Physiologic pacing in patients with obstructive sleep apnea: a prospective, randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:379-83.
275. Pépin JL, Defaye P, Garrigue S, Poezevara Y, Lévy P. Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2005;25:343-7.
276. Bristow JD, Honour AJ, Pickering TG, Sleight P. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc Res* 1969;3:476-85.
277. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994;7:786-805.
278. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1972;8:1159-72.
279. Sforza E, Laks L, Grunstein RR, Krieger J, Sullivan CE. Time course of pulmonary artery pressure during sleep in sleep apnoea syndrome: role of recurrent apnoeas. *Eur Respir J* 1998;11:440-6.



280. Schäfer H, Hasper E, Ewig S, Koehler U, Latzelsberger J, Tasci S, et al. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea: time course and associated factors. *Eur Respir J* 1998;12:679-84.
281. Marrone O, Bellia V, Ferrara G, Milone F, Romano L, Salvaggio A, et al. Transmural pressure measurements. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas. *Chest* 1989;95:338-42.
282. Marrone O, Bellia V, Pieri D, Salvaggio A, Bonsignore G. Acute effects of oxygen administration on transmural pulmonary artery pressure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;101:1023-7.
283. Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1992;72:583-9.
284. Nijjima M, Kimura H, Edo H, Shinozaki T, Kang J, Masuyama S, et al. Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1766-72.
285. Buda AJ, Schroeder JS, Guilleminault C. Abnormalities of pulmonary artery wedge pressures in sleep-induced apnea. *Int J Cardiol* 1981;1:67-74.
286. Fagan KA. Selected Contribution: Pulmonary hypertension in mice following intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2001;90:2502-7.
287. McGuire M, Bradford A. Chronic intermittent hypercapnic hypoxia increases pulmonary arterial pressure and haematocrit in rats. *Eur Respir J* 2001;18:279-85.
288. Nattie EE, Bartlett D, Johnson K. Pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy caused by intermittent hypoxia and hypercapnia in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:653-8.

289. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996;109:380-6.
290. Krieger J, Sforza E, Apprill M, Lampert E, Weitzenblum E, Ratomaharo J. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989;96:729-37.
291. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallée E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:345-9.
292. Weitzenblum E, Chaouat A. Obstructive sleep apnea syndrome and the pulmonary circulation. *Ital Heart J* 2005;6:795-8.
293. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001;68:566-72.
294. Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, Sturm A, Zidek W. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1997;157:2483-7.
295. Hetzel M, Kochs M, Marx N, Woehrle H, Mobarak I, Hombach V, et al. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea: frequency and causes of pulmonary hypertension. *Lung* 2003;181:157-66.
296. Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:416-22.

297. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Douglas Mcevoy R. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1518-26.
298. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Mcevoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:152-8.
299. Weitzenblum E, Loiseau A, Hirth C, Mirhom R, Rasaholinjanahary J. Course of pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979;75:656-62.
300. Guidry UC, Mendes LA, Evans JC, Levy D, O'Connor GT, Larson MG, et al. Echocardiographic features of the right heart in sleep-disordered breathing: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:933-8.
301. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000;55:934-9.
302. Lattimore JD, Wilcox I, Adams MR, Kilian JG, Celermajer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to enhanced pulmonary vascular nitric oxide release. *Int J Cardiol* 2008;126:229-33.
303. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006;27:1106-13.
304. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008;133:927-33.

305. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-4.
306. D'Alessandro R, Magelli C, Gamberini G, Bacchelli S, Cristina E, Magnani B, et al. Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction: a case-control study. *BMJ* 1990;300:1557-8
307. Moee T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-63.
308. Moee T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996;101:251-6.
309. Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 2000;92:79-84.
310. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122:352-60.
311. Moruzzi P, Sarzi-Braga S, Rossi M, Contini M. Sleep apnoea in ischaemic heart disease: differences between acute and chronic coronary syndromes. *Heart* 1999;82:343-7.
312. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999;14:179-84.
313. Skinner MA, Choudhury MS, Homan SD, Cowan JO, Wilkins GT, Taylor DR. Accuracy of monitoring for sleep-related breathing disorders in the coronary care unit. *Chest* 2005;127:66-71.

314. Mehra R, Principe-Rodriguez K, Kirchner HL, Strohl KP. Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Med* 2006;7:521- 8.
315. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:26-30.
316. Nakashima H, Katayama T, Takagi C, Amenomori K, Ishizaki M, Honda Y, et al. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:2317-22.
317. Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y, et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest* 2009;135:1488-95.
318. Konecny T, Kuniyoshi FH, Orban M, Pressman GS, Kara T, Gami A, et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:742-3.
319. Bahammam AS. Factors that may influence apnea-hypopnea index in patients with acute myocardial infarction. *Chest* 2009;136:1444-5.
320. Tsukamoto K, Ohara A. Temporal worsening of sleep-disordered breathing in the acute phase of myocardial infarction. *Circ J* 2006;70:1553-6.
321. Schiza SE, Simantirakis E, Bouloukaki I, Mermigkis C, Arfanakis D, Chrysostomakis S, et al. Sleep patterns in patients with acute coronary syndromes. *Sleep Med* 2010;11:149-53.

322. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:343-6.
323. Belaidi E, Joyeux-Faure M, Ribuot C, Launois SH, Levy P, Godin-Ribuot D. Major role for hypoxia inducible factor-1 and the endothelin system in promoting myocardial infarction and hypertension in an animal model of obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1309-17.
324. Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjaer C, Heagerty AM, Korsgaard N, Schiffrin EL, et al. Vascular remodeling. *Hypertension* 1996;28:505-6.
325. Dematteis M, Julien C, Guillermet C, Sturm N, Lantuejoul S, Mallaret M, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:227-35.
326. Turmel J, Series F, Boulet LP, Poirier P, Tardif JC, Rodes-Cabeau J, et al. Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome: an intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol* 2009;132:203-9.
327. Dubey L, Hesong Z. Role of leptin in atherogenesis. *Exp Clin Cardiol* 2006;11:269-75.
328. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006;189:47-60.
329. Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, Bartels NK, Buechner N, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006;27:121-7.
330. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:267-78.

331. Zhang XL, Yin KS, Wang H, Su S. Serum adiponectin levels in adult male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respiration* 2006;73:73-7.
332. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004;59:777-82.
333. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:580-6.
334. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun CK, Schwartz AR, Smith PL, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res* 2005;97:698-706.
335. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, Smith PL, O'Donnell CP, Polotsky VY. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2007;102:557-63.
336. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell* 2001;104:503-16.
337. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:824-30.
338. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112:2660-7.
339. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA, Jr., et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 1999;398:718-23.

340. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, Dhillon RS, Amsterdam D, Grant BJ. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;121:1541-7.
341. Yao M, Tachibana N, Okura M, Ikeda A, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. The relationship between sleep-disordered breathing and high-sensitivity C-reactive protein in Japanese men. *Sleep* 2006;29:661-5.
342. Taheri S, Austin D, Lin L, Nieto FJ, Young T, Mignot E. Correlates of serum C-reactive protein (CRP)--no association with sleep duration or sleep disordered breathing. *Sleep* 2007;30:991-6.
343. Nacher M, Serrano-Mollar A, Farre R, Panes J, Segui J, Montserrat JM. Recurrent obstructive apneas trigger early systemic inflammation in a rat model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;155:93-6.
344. Dyugovskaya L, Polyakov A, Lavie P, Lavie L. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:544-54.
345. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:566-70.
346. Kotlyarov A, Neininger A, Schubert C, Eckert R, Birchmeier C, Volk HD, et al. MAPKAP kinase 2 is essential for LPS-induced TNF-alpha biosynthesis. *Nat Cell Biol* 1999;1:94-7.
347. Yuan G, Nanduri J, Bhasker CR, Semenza GL, Prabhakar NR. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin kinase-dependent activation of hypoxia inducible factor 1 transcriptional activity in cells subjected to intermittent hypoxia. *J Biol Chem* 2005;280:4321-8.



348. Peng YJ, Yuan G, Ramakrishnan D, Sharma SD, Bosch-Marce M, Kumar GK, et al. Heterozygous HIF-1alpha deficiency impairs carotid body-mediated systemic responses and reactive oxygen species generation in mice exposed to intermittent hypoxia. *J Physiol* 2006;577:705-16.
349. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009;64:631-6.
350. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:81-6.
351. Moee T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910-3.
352. Hagenah GC, Gueven E, Andreas S. Influence of obstructive sleep apnoea in coronary artery disease: A 10-year follow-up. *Respir Med* 2006;100:180-2.
353. Poli A, Fetiveau R, Vandoni P, del Rosso G, D'Urbano M, Seveso G, et al. Integrated analysis of myocardial blush and ST-segment elevation recovery after successful primary angioplasty: Real-time grading of microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function. *Circulation* 2002;106:313-8.
354. Nakashima H, Muto S, Amenomori K, Shiraishi Y, Nunohiro T, Suzuki S. Impact of obstructive sleep apnea on myocardial tissue perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ J* 2011;75:890-6.

355. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1274-80.
356. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728-34.
357. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1310-4.
358. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
359. Detry JM, Kapita BM, Cosyns J, Sottiaux B, Brasseur LA, Rousseau MF. Diagnostic value of history and maximal exercise electrocardiography in men and women suspected of coronary heart disease. *Circulation* 1977;56:756-61.
360. Montserrat JM, Amilibia J, Barbe F, Capote F, Duran J, Mangado NG, et al. Treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 1998;34:204-6.
361. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:344-8.
362. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 1999;35:422-7.

363. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993;103:30-6.
364. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-64.
365. Franciosa JA, Ziesche S, Wilen M. Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure. Relationship of bicycle exercise performance to clinical and hemodynamic characterization. *Am J Med* 1979;67:460-6.
366. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.
367. Rechtschaffen A, Kales AA. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: Government Printing Office; 1968. NIH Publication No. 204.
368. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;15:173-84.
369. Molina M, Hernandez L, Duran J, Farre R, Rubio R, Navajas D, et al. Protocol to evaluate automatic continuous positive airway pressure. Assessment of the usefulness of the Autoset-T device to determine optimal pressure for treating sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2003;39:118-25.
370. Sanchis J. Normativa para la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989;25:132-42 .
371. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.

372. Standardization of spirometry--1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285-98.
373. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;16:5-40.
374. Garcia-Rio F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J* 2004;24:397-405.
375. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
376. Pickering T. Ambulatory monitoring and blood pressure variability. London: Science Press; 1990.
377. Bartels NK, Börgel J, Wiecek S, Buchner N, Hanefeld C, Bulut D, et al. Risk factors and myocardial infarction in patients with obstructive sleep apnea: impact of beta2-adrenergic receptor polymorphisms. *BMC Med* 2007;5:1.
378. Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens* 1996;9:1-11.
379. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-8.

380. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
381. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51.
382. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006;166:1391-5.
383. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-98.
384. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28:499-521.
385. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2011;47:143-56.
386. Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly JE, Shea SA, Allen IE. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000;23:519-32.
387. Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW, et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003;124:1543-79.

388. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007;3:737-47.
389. Continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with acute coronary syndrome and obstructive sleep apnea (OSA) (ISAACC) (NCT01335087).
390. Farré R, Hernandez L, Montserrat JM, Roger M, Ballester E, Navajas D. Sham continuous positive airway pressure for placebo-controlled studies in sleep apnoea. *Lancet* 1999;353:1154.
391. Douglas NJ, Engleman HM, Faccenda JF, McArdle N. The science of designing ethical CPAP trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:132-4.
392. Crawford MR, Bartlett DJ, Coughlin SR, Phillips CL, Neill AM, Espie CA, et al. The effect of continuous positive airway pressure usage on sleepiness in obstructive sleep apnoea: real effects or expectation of benefit? *Thorax* 2012;67:920-4.
393. Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zwick H. Self-reported vs. measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1675-80.
394. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:887-95.
395. Stradling J, Davies R. Is more NCPAP better? *Sleep* 2000;23:S150-S3.
396. Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, Neill AM, Myktyyn IJ, Kay A, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:773-80.

397. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CFP, Geenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007;30:711-9.
398. Barbe F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa J, et al. Long-term Effect of Continuous Positive Airway Pressure in Hypertensive Patients with Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:718-26.
399. Barbe F, Durán-Cantolla J, Sánchez de la Torre M, Martínez M, Carmona C, Barceló A, et al. Pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea. A randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2161-8.
400. Masa Jiménez JF, Corral Peñafiel J. El laborioso procedimiento del ajuste de la presión positiva continua en la vía aérea. *Arch Bronconeumol* 2003;39:35-41.
401. Berkani M, Lofaso F, Chouaid C, Pia dM, Theret D, Grillier-Lanoir V et al. CPAP titration by an auto-CPAP device based on snoring detection: a clinical trial and economic considerations. *Eur Respir J* 1998;12:759-3.
402. Gagnadoux F, Rakotonanahary D, Martins de Araujo MT, Barros-Vieira S, Fleury B. Long-term efficacy of fixed CPAP recommended by Autoset for OSAS. *Sleep* 1999;22:1095-9.
403. Masa Jiménez JF, Jiménez A, Durán J, Terán J, Monasterio C, Barbé F et al. ¿Es necesaria la segunda polisomnografía de titulación? Resultados preliminares. *Arch Bronconeumol* 2002;38(Supl 2):17.
404. Series F. Accuracy of an unattended home CPAP titration in the treatment of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:94-7.

405. Stradling JR, Barbour C, Pitson DJ, Davies RJ. Automatic nasal continuous positive airway pressure titration in the laboratory: patient outcomes. *Thorax* 1997;52:72-5.
406. Teschler H, Farhat AA, Exner V, Konietzko N, Berthon-Jones M. AutoSet nasal CPAP titration: constancy of pressure, compliance and effectiveness at 8 month follow-up. *Eur Respir J* 1997;10:2073-8.
407. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
408. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, Sempos CT, Sundström J, Kannel WB, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med* 2005;142:393-402.
409. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999;282:2012-8.
410. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005;365:434-41.
411. Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Dyer AR, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med* 1998;158:2007-14.



412. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005;112:3384-90.
413. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1791-6.
414. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28:1769-78
415. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812-9.
416. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
417. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:8-11.
418. Soriano JB, Rigo F, Guerrero D, Yañez A, Forteza JF, Frontera G, et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest* 2010;137:333-40.
419. Soriano J, Roche N, Cockcroft J, Rabe K, Kearney M, Brusselle G, et al. Prevalence and under-diagnosis of airflow limitation and other lung function abnormalities in patients with ischaemic heart disease: an interim analysis of the ALICE study. European Respiratory Society. Annual Congress. Vienna, 1-5 september 2012. 420.

420. Wagner S, Burczyk U, Schiele R, Bergmeier C, Rustige J, Gottwik M, et al. The 60 Minutes Myocardial Infarction Project. Characteristics on admission and clinical outcome in patients with reinfarction compared to patients with a first infarction. *Eur Heart J* 1998;19:879-84.
421. Shotan A, Gottlieb S, Goldbourt U, Boyko V, Reicher-Reiss H, Arad M, et al. Prognosis of patients with a recurrent acute myocardial infarction before and in the reperfusion era--a national study. *Am Heart J* 2001;141:478-84.
422. Dönges K, Schiele R, Gitt A, Wienbergen H, Schneider S, Zahn R, et al. Incidence, determinants, and clinical course of reinfarction in-hospital after index acute myocardial infarction (results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction [MITRA], and the myocardial infarction registry [MIR]). *Am J Cardiol* 2001;87:1039-44.
423. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mähönen M, Ngu Blackett K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;40:139-46.
424. Chin Km Nakamura T, Shimizu K, Mishima M, Nakamura T, Miyasaka M et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000;109:562-7.
425. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa SI, Imamura H, Kubo K. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest* 2003;124:936-41.
426. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82.

427. Sauter C, Asenbaum S, Popovic R, Bauer H, Lamm C, Klösch G, et al. Excessive daytime sleepiness in patients suffering from different levels of obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res* 2000;9:293-301.
428. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;99:1183-9.
429. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90.
430. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:948-54.
431. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996;93:450-6.
432. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316:1043-7.
433. Wilson PW, Bozeman SR, Burton TM, Hoaglin DC, Ben-Joseph R, Pashos CL. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation* 2008;118:124-30.
434. Kumar GK, Rai V, Sharma SD, Ramakrishnan DP, Peng YJ, Souvannakitti D, Prabhakar NR. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol* 2006;575:229-39.

435. McGown AD, Makker H, Elwell C, Al Rawi PG, Valipour A, Spiro SG. Measurement of changes in cytochrome oxidase redox state during obstructive sleep apnea using near-infrared spectroscopy. *Sleep* 2003;26:710-6.
436. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 2009;32:447-70.
437. Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisanis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2003;7:105-10.
438. Lloret A, Buj J, Badia MC, Sastre J, Morera J, Viña J. Obstructive sleep apnea: arterial oxygen desaturation coincides with increases in systemic oxidative stress markers measured with continuous monitoring. *Free Radic Biol Med* 2007 15;42:893-4.
439. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Vila M, Pérez G, Piérola J, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006;27:756-60.
440. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisanis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003;4:225-8.
441. Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1999;87:10-4.
442. Lavie L. Sleep-disordered breathing and cerebrovascular disease: a mechanistic approach. *Neurol Clin* 2005;23:1059-75.

443. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Takamizawa A, Kinoshita O, Kubo K. Hypoxia-sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome. *Respirology* 2006;11:24-31.
444. Steiner S, Jax T, Evers S, Hennesdorf M, Schawalen A, Strauer BE. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk. *Cardiology* 2005;104:92-6.
445. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-34.
446. Duchna HW, Stoohs R, Guilleminault C, Christine Anspach M, Shcultze-Werninghaus G, Orth M. Vascular endothelial dysfunction in patients with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Wien Med Wochenschr* 2006;156:596-604.
447. Lemos PA, Mercado N, van Domburg RT, Kuntz RE, O'Neill WW, Serruys PW. Comparison of late luminal loss response pattern after sirolimus-eluting stent implantation or conventional stenting. *Circulation* 2004;110:3199-205.
448. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42.
449. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Vila M, Pérez G, Piérola J, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006;27:756-60.

450. Christou K, Kostikas K, Pastaka C, Tanou K, Antoniadou I, Gourgoulisanis KI. Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2009;10:87-94.
451. de Lima AM, Franco CM, de Castro CM, Bezerra Ade A, Ataíde L Jr, Halpern A. Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on oxidative stress and adiponectin levels in obese patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2010;79:370-6.
452. Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, Juncos LA, Greene EL, McConnell JP, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2005;26:2435-9.
453. Ryan S, McNicholas W. The effect of continuous positive airway pressure on C-reactive protein levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2010;137:496-7.
454. McNicholas RT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:392-9.
455. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Hernanz A, Hidalgo R, Martínez-Mateo V, et al. CPAP decreases plasma levels of soluble tumour necrosis factor- $\alpha$  receptor 1 in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2008;32:1009-15.
456. Ueland T, Kjekshus J, Frøland SS, Omland T, Squire IB, Gullestad L, et al. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor type I during the acute phase following complicated myocardial infarction predicts survival in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2018-21.
457. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-

Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study.  
Circulation 2005;111:863-70.

458. Cross MD, Mills NL, Al-Abri M, Riha R, Vennelle M, Mackay TW, et al. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomized controlled trial. Thorax 2008;63:578-83.
459. Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, Becker HF, Grote L, Voigt KH, et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. Eur Respir J 2004;23:255-62.
460. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. Lancet 2002;359:204-10.
461. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA 2012;307:2161-8.
462. Peled N, Abinader E, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease. Effects of continuous positive air pressure treatment. J Am Coll Cardiol 1999;34:1744-9.
463. Leithner C, Podolsky A, Globits S, Frank H, Neuhold A, Pidlich J, et al. Magnetic resonance imaging of the heart during positive end-expiratory pressure ventilation in normal subjects. Crit Care Med 1994;22:426-32.

464. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995;91:1725-31.
465. Kaye DM, Mansfield D, Naughton MT. Continuous positive airway pressure decreases myocardial oxygen consumption in heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:599-603.
466. Harding SM. Prediction formulae for sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:381-5.
467. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark C, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-91.
468. Netzer NC, Hoegel JJ, Loubé D, Netzer CM, Hay B, Alvarez-Sala R, et al. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care. *Chest* 2003;124:1406-14.
469. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice Parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1994;17:372-7.
470. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007;3:737-47.
471. Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ. Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1994;49:263-6.
472. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev* 2003;7:81-99.





## **VIII**

### **CLAVE DE LAS ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS**



ACS:	Apneas centrales del sueño
ASDA:	<i>American Sleep Disorders Association</i>
AOS:	Apneas obstructivas del sueño
AP:	Arteria pulmonar
ATS:	<i>American Thoracic Society</i>
CK-MB:	Creatinin-fosfoquinasa
CPAP:	Presión positiva continua en la vía aérea
DL:	Dislipemia
DM:	Diabetes mellitus
DMID:	Diabetes mellitus insulina dependiente
DRS:	Trastornos respiratorios del sueño
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESD:	Excesiva somnolencia diurna
ESS:	Escala de somnolencia de Epworth
FC:	Frecuencia cardiaca
FEV <sub>1</sub> :	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FEVI:	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FVC:	Capacidad vital forzada
HIF:	Factor inducible por hipoxia
HTA:	Hipertensión arterial
HDL:	Lipoproteínas de alta densidad
HR:	<i>Hazard ratio</i> o cociente de riesgo

IA:	Índice de apneas
IAH:	Índice de apneas-hipopneas
IAM:	Infarto agudo de miocardio
IC:	Insuficiencia cardíaca
ICAM-1:	Molécula de adhesión intercelular-1
ICC:	Insuficiencia cardíaca congestiva
ID:	Índice de desaturación
IDR:	Índice de trastornos respiratorios
IL-6:	Interleucina-6
IL-8:	Interleucina-8
IMC:	Índice de masa corporal
LDL:	Lipoproteínas de baja densidad
LIN:	Límite inferior de la normalidad
MAPA:	Monitorización ambulatoria de la presión arterial
NF-KB:	Factor nuclear kappa beta
NO:	Óxido nítrico
NYHA:	<i>New York Heart Association</i>
OMS:	Organización mundial de la salud
OR:	<i>Odds ratio</i> o razón de probabilidades
PA:	Presión arterial
PaCO <sub>2</sub> :	Presión arterial de anhídrido carbónico
PaO <sub>2</sub> :	Presión arterial de oxígeno

PAP:	Presión arterial pulmonar
PCR:	Proteína C reactiva
PSG:	Polisomnografía
RCS:	Respiración de <i>Cheyne-Stokes</i>
REM:	Movimientos oculares rápidos
ROS:	Especies reactivas de oxígeno
SA:	Angina estable
SAHS:	Síndrome de apneas-hipopneas del sueño
SEPAR:	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
S Met:	Síndrome metabólico
SNA:	Sistema nervioso autónomo
SNP:	Sistema nervioso parasimpático
SNS:	Sistema nervioso simpático
SOP:	Síndrome de ovario poliquístico
SpO <sub>2</sub> :	Saturación de oxihemoglobina
TA:	Tensión arterial
TAD:	Tensión arterial diastólica
TAS:	Tensión arterial sistólica
TC:	Colesterol total
TGL:	Triglicéridos
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
tSpO <sub>2</sub> <90%:	Tiempo con saturación de oxihemoglobina menor del 90%

VA:	Vía aérea
VAS:	Vía aérea superior
VCAM-1:	Molécula de adhesión vascular-1
VD:	Ventrículo derecho
VI:	Ventrículo izquierdo

**IX**

**APÉNDICE**



